

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Zentrum für Kinderheilkunde
Klinik für Allgemeine Pädiatrie mit Schwerpunkt Neuropädiatrie

**Blutentnahmen aus einem Nabelarterienkatheter bei sehr kleinen
Frühgeborenen reduzieren das zerebrale Blutvolumen und die zerebrale
Oxygenierung:
Einfluss der Blutentnahmegeschwindigkeit**

In a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Matthias Christian Käunicke
aus Düsseldorf
2004

Dekan: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Karl-Heinz Jöckel
1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Claudia Roll
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Joachim Kurt Fandrey

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Oktober 2004

Meiner Familie gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	7
1.1	Entwicklung in der Neonatologie	7
1.2	Hirnblutung und periventrikuläre Leukomalazie	8
1.3	Einfluss diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen auf das zerebrale Blutvolumen und die Oxygenierung	10
1.4	Nabelarterienkatheter bei Frühgeborenen	12
1.5	Einfluss von Blutentnahmen aus einem Nabelarterienkatheter auf das zerebrale Blutvolumen und die Oxygenierung	13
1.6	Fragestellung	15
1.7	Auswahl der Methoden	16
2.	Methodik	17
2.1	Nahinfrarotspektroskopie	17
2.1.1	Physikalische Grundlagen	17
2.1.2	Absorptionseigenschaften von Hämoglobin (Hb)	19
2.1.3	NIRS-Parameter und deren physiologische Bedeutung	21
2.1.4	Validierung der NIRS	22
2.1.5	Gerätetechnische Umsetzung der NIRS	24
2.2	Vitalparameter	27
2.2.1	Monitoring der Vitalparameter	27
2.2.2	Bedeutung der Vitalparameter	28
2.3	Datenverarbeitung	29
2.4	Patientenkollektiv	31
2.5	Studienprotokoll	34
2.6	Datenauswertung und statistische Analyse	41
2.6.1	Fallzahlkalkulation	41
2.6.2	Datenbearbeitung und Analyse	41

3.	Ergebnisse	44
3.1	Auswertbarkeit der erstellten Daten	44
3.2	Vorgegebene Blutentnahmezeiten	46
3.3	NIRS Parameter	49
3.3.1	Oxygeniertes Hämoglobin (O ₂ Hb)	49
3.3.2	Desoxygeniertes Hämoglobin (HHb)	53
3.3.3	Gesamthämoglobin (tHb)	55
3.3.4	zerebrales Blutvolumen (CBV)	58
3.3.5	Hämoglobindifferenz (HbD)	62
3.3.6	Tissue Oxygenation Index (TOI)	64
3.4	Vitalparameter	67
3.4.1	Mittlerer arterieller Blutdruck (RR _{mittel})	67
3.4.2	Herzfrequenz (HF)	70
3.4.3	Sauerstoffsättigung (SAT)	72
3.4.4	Sauerstoffpartialdruck (PO ₂)	74
3.4.5	Kohlendioxidpartialdruck (PCO ₂)	76
4.	Diskussion	78
4.1	Interpretation der Ergebnisse	78
4.1.1	Vergleich der Ergebnisse mit der vorausgegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe	79
4.1.2	Vergleich der unterschiedlichen Blutentnahmegeschwindigkeiten	83
4.2	Klinische Relevanz der Ergebnisse	85
4.3	Schlussfolgerungen und weitere Fragestellungen	89
5.	Zusammenfassung	91
6.	Literaturverzeichnis	92
7.	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	99
Anhang		
	Danksagung	101
	Lebenslauf	103

Abkürzungsverzeichnis

BGA	Blutgasanalyse
bpm	Herzschläge pro Minute (beats per minute)
CBF	zerebraler Blutfluss (cerebral blood flow)
CBV	zerebrales Blutvolumen (cerebral blood volume)
DPF	differential pathlength factor
Hb	Hämoglobin
HbD	Hämoglobindifferenz, Oxygenierungsindex
HF	Herzfrequenz
HFO	high frequency oscillation
HHb	desoxygeniertes Hämoglobin
NAK	Nabelarterienkatheter
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
O ₂ Hb	oxygeniertes Hämoglobin
OD	Optische Dichte
PCO ₂	Kohlendioxid Partialdruck
PDA	persistierender ductus arteriosus
PIVH	peri-/intraventrikuläre Hämorrhagie
PO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Surfactantmangelsyndrom (respiratory distress syndrom)
RR _{mittel}	mittlerer arterieller Blutdruck
SAT	Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SIMV	synchronized intermittent mandatory ventilation
SpO ₂	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
tc	transcutan gemessen
tHb	totales Hämoglobin, Gesamthämoglobin
TOI	Gewebeoxygenierungsindex (tissue oxygenation Index)

1. Einleitung

1.1 Entwicklung in der Neonatologie

Durch die Einrichtung perinatologischer Zentren mit Überwachung und Versorgung von Frühgeborenen auf neonatologischen Intensivstationen und durch enge Kooperation zwischen Geburtshilfe und Neonatologie konnte eine deutliche Verbesserung der prae-, peri- und postnatalen Versorgung von Schwangeren und Frühgeborenen erreicht werden. In den letzten zwei Jahrzehnten sind die Überlebenschancen Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g deutlich gestiegen [20, 21, 55, 56, 57]. Dabei spricht man von Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g per definitionem von sehr kleinen Frühgeborenen. Bei einem Geburtsgewicht unter 1000 g spricht man von extrem kleinen Frühgeborenen. Auf neonatologischen Intensivstationen werden heute allerdings auch Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 500 g erfolgreich versorgt. Die Grenze der Überlebensfähigkeit wird für ein Gestationsalter von 22 - 23 Wochen angegeben [27, 33, 66].

Nachdem die Mortalität gesenkt werden konnte, steht zunehmend die Sorge um die Langzeitmorbidität sehr kleiner Frühgeborener im Vordergrund. So wird in einer Metaanalyse von Escobar die Inzidenz der infantilen Zerebralparese mit 7,7%, die einer Behinderung mit 25% aufgeführt [19]. Daher sind wissenschaftliche Fragestellungen von besonderem Interesse, die Auswirkungen medizinischer Maßnahmen auf den Organismus des Neugeborenen untersuchen oder Möglichkeiten überprüfen, die zur Reduktion von Langzeitmorbidität beitragen und damit die Lebensqualität der Kinder und ihrer Familien verbessern [26, 53]. Insbesondere durch Störungen der zerebralen Hämodynamik und Oxygenierung mitverursachte höhergradige Hirnblutungen und die periventrikuläre Leukomalazie haben einen erheblichen Einfluss auf die Langzeitmorbidität. Diese Erkrankungen und hämodynamisch relevantante medizinische Maßnahmen sollen in den folgenden Abschnitten näher erläutert werden.

1.2 Hirnblutung und periventrikuläre Leukomalazie

Peri- und intraventrikuläre Hirnblutungen (PIVH/IVH) und die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) sind spezifische zerebrale Läsionen insbesondere des sehr kleinen Frühgeborenen. Mit Verringerung des Gestationsalters stellen sie ein zunehmend bedeutendes Problem dar. Beide haben einen erheblichen Einfluss auf die Langzeitmorbidity betroffener Kinder [64, 65]. Die IVH manifestieren sich schon zu 90% innerhalb der ersten 72 Lebensstunden [59]. Die PVL kann man nach 4-6 Wochen eindeutig diagnostizieren, wenn sich ischämische Nekrosen in Zysten umgewandelt haben.

Die Einteilung der Hirnblutungen des Frühgeborenen erfolgte erstmalig nach Papile [39] in vier Schweregrade auf Grund von computertomographischen Untersuchungen. Eine Blutung ersten Grades ist auf die subependymale germinale Matrix beschränkt. Blutungen zweiten und dritten Grades sind Ventrikeleinbruchblutungen, die von der germinalen Matrix ausgehen und nach quantitativer Ausfüllung der Ventrikel um weniger bzw. mehr als 50% unterschieden werden. Als Grad IV-Blutung beschrieb Papile eine hämorrhagische Infarzierung des Hirnparenchyms. Von Volpe wurde eine Modifizierung der Klassifikation nach klinisch praktikablen sonographischen Gesichtspunkten vorgeschlagen, bei der die periventrikuläre, parenchymatöse Blutung separat beschrieben wird [65].

Der Schweregrad einer Hirnblutung, das Ausmaß der Parenchymläsion und die Entwicklung eines posthämorrhagischen Hydrocephalus erlaubt prognostische Aussagen. So ist die Mortalität und das Risiko für eine bleibende mentale oder motorische Entwicklungsstörung bei Frühgeborenen mit Blutungen I. und II. Grades verglichen mit Frühgeborenen ohne Hirnblutung nur leicht erhöht. Blutungen III. Grades haben eine Sterblichkeit von 20%. 50% der überlebenden Kinder zeigen neurologische Auffälligkeiten und eine progressive Ventrikeldilatation wird in 55% der Fälle beobachtet. Die schlechteste Prognose haben Frühgeborene mit einer periventrikulären hämorrhagischen Infarzierung. Die Hälfte dieser Kinder verstirbt, 80-90% der überlebenden Frühgeborenen

zeigen eine deutliche motorische und/oder intellektuelle Behinderung [62, 65]. Die Sterblichkeit ist außerdem bei früher Entstehung der Blutung erhöht [36]. Pathologische und dopplersonographische Untersuchungen weisen darauf hin, dass die parenchymatöse Blutung als ipsilaterale, venöse hämorrhagische Infarzierung nach Obstruktion der medullären Venen durch eine Blutung in die germinale Matrix und/oder in das Ventrikelsystem entsteht [54]. Die Prädilektionsstellen für die Blutungen sind die zarten Kapillaren der germinalen Matrix, die von unreifem extravaskulärem Mesenchym umgeben sind. Diese stark durchbluteten Gefäße haben ein großes Lumen und nur eine Endothelschicht, was ihre Vulnerabilität gegenüber Blutdruckschwankungen und plötzlichen Volumenexpansionen erklärt. Neben Gestationsalter und Gewicht [60], einem bestehenden respiratory distress Syndrom (RDS), Azidose, insbesondere in Kombination mit Hyperkapnie [32], Hypokapnie, Hypoxie [59], Blutgerinnungsstörungen und Thrombozytenfunktionstörungen spielen pathogenetisch Änderungen des zerebralen Blutflusses und des zerebralvenösen Drucks eine wichtige Rolle [36, 63, 65].

Die PVL ist das strukturelle Korrelat einer hypoxisch-ischämischen Läsion im Bereich der periventrikulär gelegenen weißen Substanz [65]. Im Endversorgungsgebieten der A. cerebri anterior sowie Ästen der A. cerebri media und der A. carotis interna gelegen hat eine Ischämie Substanzdefekte in Form von Nekrosen und später Zysten zur Folge. Es können sich eine Hirnatrophie mit einer Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume anschließen. Die PVL ist symmetrisch und linear um die Seitenventrikel angeordnet, die sonographisch zunächst lediglich an einer Echogenitätsvermehrung um die Seitenventrikel erkennbar ist. Die Zysten grenzen sich erst ab dem 10. Tag ab. Als Folge der PVL kommt es am ehesten zu einer Schädigung vor allem der kortikospinalen Bahnen mit der Folge einer spastischen Paraplegie. Es können auch Bahnen zur Sehrinde und zum Sprachzentrum geschädigt werden. Die Prognose ist vergleichbar schlecht wie die der hämorrhagischen periventrikulären Infarzierung. Häufig liegt eine Koinzidenz von hämorrhagischer Infarzierung und PVL vor. Dabei tritt die Ischämie wahrscheinlich sekundär nach venöser Obstruktion durch die Blutung

auf. Pathogenetisch liegt der PVL eine Hypotension und Minderdurchblutung der periventrikulären Grenz- und Endstromareale zugrunde. Wie die PIVH kann demnach auch die PVL auf Störungen der zerebralen Hämodynamik und Oxygenierung zurückgeführt werden [43].

Da es eine kausale Therapie der Hirnblutung bislang nicht gibt, sollte das Augenmerk auf der Prävention einer potentiell vermeidbaren postnatalen Hämorrhagie gelegt werden. Dies bedeutet, dass Situationen, die zu oben genannten Störungen führen können, identifiziert werden müssen und nach Möglichkeiten gesucht werden muss, den Umgang mit dem Frühgeborenen den Erkenntnissen entsprechend zu optimieren.

1.3 Einfluss diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen auf das zerebrale Blutvolumen und die Oxygenierung

Es gibt eine Reihe von Studien, die sich mit den Auswirkungen von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen auf die zerebrale Hämodynamik und die Oxygenierung bei sehr kleinen Frühgeborenen beschäftigen. Nach Volpe zählt fluktuierender zerebraler Blutfluss (CBF) neben Hyper- und Hypokapnie, systemischen Blutdruckspitzen, Asphyxie mit Reanimation und einer beeinträchtigten Blutgerinnung zu den wichtigsten postnatalen Risikofaktoren für eine spätere Behinderung [63, 65]. Ziel sollte es daher sein, solche Situationen weitestgehend zu vermeiden.

Von einigen Autoren wurden periphere und zerebrale Blutdruckschwankungen mit einer maschinellen Beatmung in Verbindung gebracht und waren insbesondere dann zu beobachten, wenn das Frühgeborene nicht synchron mit der Maschine atmete [13, 38, 41]. Perlmann [41] beschrieb einen Zusammenhang zwischen diesen – möglicherweise beatmungsbedingten – systemischen Blutdruckschwankungen und dopplersonographisch visualisiertem fluktuierendem CBF bei beatmeten Frühgeborenen mit RDS. Diese Phänomene waren mit einer signifikanten Häufung intrakranieller Blutungen vergesellschaftet. Diesbezüglich leitete Menke [35] die Hypothese

der „lost autoregulation“, das heisst einer ungehemmten Weitergabe der systemischen Blutdruckschwankungen an die zerebralen Gefäße bei unreifer Autoregulation des Frühgeborenen, ab.

Ferner wurde von Omar eine Verminderung der Variabilität des CBF durch die Anwendung von Muskelrelaxantien und Barbituraten beschrieben [38].

Eine häufige pflegerische Maßnahme stellt die endotracheale Absaugung dar. Sie führt zu einer Zunahme des CBF. Wie von Volpe und Perlmann beschrieben kommt es zu einem Anstieg von Blutdruck, Herzfrequenz und intrakraniell Druck mit dopplersonographisch messbarer Blutflussbeschleunigung [42]. Diese Ergebnisse wurden durch Studien von Shah und Skov et al. sowie durch unsere Arbeitsgruppe ergänzt, die mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) durchgeführt wurden [47, 49, 51]. Hier zeigt sich eine durch transiente Hypoxie induzierte zerebrale Vasodilatation. Da diese Effekte teilweise durch eine Präoxygenierung vor dem Absaugen vermieden werden können, wird vermutet, dass der beobachtete Anstieg des zerebralen Blutvolumens (CBV) insbesondere auf eine Zunahme der zerebralen Durchblutung nach Änderungen der O_2 -Konzentration zurückzuführen ist.

In einer früheren Untersuchung unserer Arbeitsgruppe wurde der Effekt einer Surfactantapplikation auf die zerebrale Hämodynamik und Oxygenierung untersucht [44], wobei wir im Gegensatz zu älteren Studien zur Surfactantapplikation [17, 51, 52] keine plötzlichen Änderungen des CBV oder eine Abnahme der zerebralen Oxygenierung feststellen konnten. Diese Diskrepanz unserer Ergebnisse zu denen anderer Studien resultierte wahrscheinlich aus der unterschiedlichen Vorgehensweise bei der Applikation des Surfactants. Durch manuelle Beatmung nach der Applikation optimierten wir die Verteilung der Substanz und vermieden damit möglicherweise einen Anstiegs des Kohlendioxidpartialdrucks (PCO_2). Im Vergleich der Surfactantapplikation mit dem endotrachealen Absaugen konnten wir eine signifikante Reduktion der zerebralen Oxygenierung nur nach dem Absaugen, nicht aber nach Surfactantgabe feststellen [44, 47].

Interessanterweise kann es bei allgemein als harmlos und daher in der Stationsroutine häufig und sicher ohne Bewusstsein für die möglichen Risiken

eingestufte Prozeduren ebenfalls zu signifikanten Änderungen der zerebralen Oxygenierung kommen. Unsere Untersucherguppe konnte zeigen, dass die vermeintlich geringe Belastung einer Temperaturmessung bei Frühgeborenen ebenfalls zu einem Abfall der zerebralen Oxygenierung führte [45]. Eine mögliche Erklärung dafür könnte Weinen des Kindes sein, dass durch viele der am Frühgeborenen durchgeführten Maßnahmen ausgelöst wird. Es ist bekannt, dass es dabei zu Oszillationen des intrathorakalen, des systemischen und auch des intrakraniellen Drucks kommen kann. Brazy und Bucher et al. untersuchten diesen Effekt von Schmerzen bzw. des Schreiens auf die zerebrale Durchblutung mittels NIRS [6, 10]. Die oszillierenden Schwankungen des CBV und der Oxygenierung seien demnach durch zyklische Beeinträchtigungen des venösen Rückflusses bedingt.

Bevor der Einfluss von Blutentnahmen aus einem Nabelarterienkatheter auf das zerebrale Blutvolumen und die Oxygenierung als zentraler Einflussfaktor in dieser Arbeit gesondert beschrieben wird, folgt nun eine kurze Abhandlung wichtiger Gesichtspunkte im Umgang mit Nabelarterienkathetern.

1.4 Nabelarterienkatheter bei Frühgeborenen

Die Anlage eines NAK ist ein Standardverfahren in der neonatalen Intensivmedizin. Sie erfolgt bei sehr kleinen Frühgeborenen mit RDS und/oder Blutdruckinstabilität zumeist am ersten Lebenstag, oft schon im Keiβsaal. Der Katheter bietet neben der Möglichkeit zur Applikation von Substanzen den Vorteil einer kontinuierlichen arteriellen Blutdruckmessung, schmerzfreier arterieller Blutgasanalysen (BGA) sowie diagnostischer Blutentnahmen.

Barrington konnte aufzeigen, dass Katheter aus Polyurethan und solche mit nur einer Öffnung an der Spitze die geringsten Komplikationen induzieren [2, 3, 4]. Daher werden nur noch solche Katheter eingesetzt. Ihre Handhabung variiert von Klinik zu Klinik jedoch erheblich [23]. So gibt es 2 Positionen, in die der Katheter üblicherweise vorgeschoben wird. Die hohe Position befindet sich oberhalb des Diaphragmas (Th 6-10) in der deszendierenden Aorta, die tiefe

Position liegt oberhalb der Aortenbifurkation (L 3), jenseits des Abgangs der Nierenarterien. Metaanalysen sprechen für die Anlage des NAK in hoher Position, weil es hierbei weniger häufig zu peripheren ischämischen Komplikationen und zu Thrombosen kommt und eine längere Gebrauchsfähigkeit des Katheters besteht.

1.5 Einfluss von Blutentnahmen aus einem Nabelarterienkatheter auf das zerebrale Blutvolumen und die Oxygenierung

Zu den Prozeduren mit nur geringer Manipulation am Frühgeborenen zählt auch die Blutentnahme aus einem Nabelarterienkatheter (NAK). Sie ist schmerzfrei und verursacht kein Weinen des Kindes. Es handelt sich dabei um eine Maßnahme, die insbesondere in den ersten Lebenstagen – an denen das Risiko für IVH besonders hoch ist – wiederholt durchgeführt wird.

Während des Langzeitmonitorings zerebraler Oxygenierungsverhältnisse bei Frühgeborenen mittels NIRS fielen unserer Arbeitsgruppe über den Tag verteilte Schwankungen auf, die retrospektiv Blutentnahmen zugeordnet werden konnten. Vergleichbare Beobachtungen machte Lott et al [34]. Sie stellte in einer dopplersonographischen Studie fest, dass die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit, gemessen als Fläche unter der Flusskurve, während der Blutaspiration aus einem NAK signifikant abnahm. Während der Rückgabe von Blut nahm sie hingegen signifikant zu. Bei Lage des NAK in hoher Position wies sie einen mittleren Unterschied der Blutflussgeschwindigkeit zwischen Aspirationsphase und Blutrückgabe von 35% nach. Butt et al. [11] untersuchten dopplersonographisch die Auswirkungen der üblicherweise nach einer Blutentnahme aus einem NAK durchgeführten Spülung des Katheterlumens mit heparinisierter physiologischer Kochsalzlösung. Bei einer Injektion von sowohl 1 ml als auch von 0,5 ml über jeweils 1 Sekunde beschrieb er retrograden Blutfluss über der Aorta descendens, der mit einem rapiden Blutdruckanstieg assoziiert war. Der Blutdruckanstieg war bei Verwendung des größeren Volumens ausgeprägter. Unabhängig von den genannten Volumina konnten

beide Effekte durch Gabe über einen Zeitraum von 5 Sekunden verhindert werden. In beiden Studien blieben auf Grund der angewandten Methodik Fragen bezüglich des direkten Einflusses einer Blutentnahme auf das CBV und die zerebralen Oxygenierung unbeantwortet. Auch der Effekt, den eine Blutaspiration auf das Hirngewebe hat, verblieb in diesen Studien ungeklärt. Eine systematische Untersuchung dieser Phänomene war nach unserer Literaturrecherche bis dahin nicht erfolgt.

Diesen Fragen gingen wir in unserer Arbeitsgruppe mittels NIRS während diagnostischer Blutentnahmen aus einem NAK bei 20 sehr kleinen und extrem kleinen Frühgeborenen innerhalb der ersten 2 Lebenstage [46] nach. Bei Blutentnahmen im Stationsalltag wird nach unseren Auswertungen ein Blutvolumen von durchschnittlich 3,4 ml über eine Zeitspanne von 40 Sekunden aspiriert. Ein sehr kleines Frühgeborenes hat ein Blutvolumen von 80 bis 90 ml/kg, d.h. eine Blutentnahme entzieht einem 1000 g wiegenden Kind etwa 3,5% seines Blutvolumens oder 3,8 ml pro kg Körpergewicht. In Relation entspricht dies der Menge einer halben Blutspende eines Erwachsenen. Anschließend wird ein Teil dieses Blutes bzw. des Blut-Infusionslösung-Gemisches reinjiziert und der Katheter mit physiologischer Kochsalzlösung gespült. Die Messergebnisse zeigten einen signifikanten, anhaltenden Abfall des zerebralen oxygenierten Hämoglobins (O_2Hb) bei konstanter, im Ausgangsniveau liegender Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins (HHb). Entsprechend kam es zu einer signifikanten Reduktion des CBV und der Hämoglobindifferenz (HbD). Die Änderung der HbD, welche als Funktion aus CBF, Sauerstoffextraktion und relativer Verteilung des CBV angesehen wird, war über den gesamten nachfolgenden Beobachtungszeitraum nachweisbar. Fazit unserer Studie war, dass eine Blutentnahme eine akute Reduktion des zerebralen Blutvolumens und einen anhaltenden Abfall der Oxygenierung des Hirngewebes induziert. Es resultiert eine verminderte zerebrale Sauerstoffversorgung.

Dieses Ergebnis warf unter anderem die Frage auf, ob sich eine Abhängigkeit der beschriebenen Veränderungen von der Aspirationsgeschwindigkeit [34, 46] nachweisen lässt und ob sich mögliche Unterschiede durch Wahl einer

angemessenen Geschwindigkeit im besten Fall verhindern lassen. Die klinische Relevanz ergibt sich aus dem eingangs erwähnten Ziel, Methoden zu finden, den Ablauf medizinischer Prozeduren zur Vermeidung von IVH und PVL zu optimieren. In Anlehnung an unsere ersten Ergebnisse zu diesem Thema formulierten wir mit diesem Ziel die Fragestellung dieser Arbeit.

1.6 Fragestellung

Nachdem unsere Arbeitsgruppe aufzeigen konnte, dass Blutentnahmen aus einem NAK zu einem Abfall des CBV und der zerebralen Oxygenierung bei sehr kleinen Frühgeborenen führen [46], wollten wir mit dieser Arbeit folgende, an die erste Arbeit anknüpfende, Fragen beantworten und auf diese Weise Ideen zur Optimierung der Blutentnahmeprozedur unter kontrollierten Bedingungen überprüfen.

- 1)** Welchen Einfluss hat die Blutentnahmegeschwindigkeit aus einem NAK bei sehr kleinen Frühgeborenen auf die Reduktion des CBV und der zerebralen Oxygenierung und lässt sich durch eine langsamere Aspirationsgeschwindigkeit ein möglicher Effekt vermeiden?
- 2)** Sind Veränderungen gegebenenfalls einzelnen Phasen der Blutentnahme (Aspiration, Rückgabe von Mischblut und Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung, Nachlauf) zuzuordnen?
- 3)** Spiegelt sich ein Effekt möglicherweise in Abweichungen der Vitalparameter (Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, arterielle Sauerstoffsättigung, Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck) wider?
- 4)** Bestätigt sich das Ergebnis unserer ersten Studie unter kontrollierten Bedingungen?

1.7 Auswahl der Methoden

Zur Untersuchung des Effektes einer Blutentnahme auf die zerebrale Hämodynamik und Oxygenierung wählten wir die NIRS.

Im Gegensatz zur Bestimmung des zerebralen Blutflusses mittels Xenon¹³³-Clearance-Technik besteht keine zeitliche Limitierung auf die Auswaschperiode des Tracers und keine Strahlenbelastung. Andere Methoden wie die Venenverschlussplethysmographie, MRT und PET sind wegen inhärenter Probleme, Dauer und Kosten im klinischen Alltag nicht praktikabel. Die Dopplersonographie ist zwar einfach und kostengünstig durchführbar, ermittelt aber nur punktuelle Daten zur Blutflussgeschwindigkeit.

Die NIRS ermittelt hingegen kontinuierlich Veränderungen der Konzentration an oxygeniertem (O₂Hb) und desoxygeniertem Hämoglobin (HHb). Aus diesen Parametern kann die Konzentrationsänderung des Gesamthämoglobins (tHb) und Änderungen der Hämoglobindifferenz (HbD) ermittelt werden. Unter Berücksichtigung des im Blut gemessenen Hämoglobinwertes kann das CBV berechnet werden.

Die bettseitige Anwendbarkeit der NIRS erfordert nur eine geringe Manipulation am Kind. Die NIRS ist ohne Belastung über mehrere Stunden durchführbar und erfüllt damit die Prinzipien des „minimal handlings“.

Nach den guten Erfahrungen unserer Arbeitsgruppe mit der NIRS führten wir diese Studie mit einem neueren Gerät der Firma Hamamatsu (NIRO-300) durch, da die Firma Johnson & Johnson Medical das von uns zuvor benutzte Gerät (Critikon® RedOx Monitor Modell 2020) nicht weiter supportierte. Nähere Ausführungen und technische Details finden sich im Methodikteil.

2. Methodik

2.1 Nahinfrarotspektroskopie

Eine Messmethode zur Bestimmung der Konzentration einer lichtabsorbierenden Substanz unter definierten Bedingungen ist die Absorptionsspektroskopie. Dabei wird die Reduktion eines monochromatischen Lichts, das ist Licht aus einem sehr engen Wellenlängenbereich, nach Substanzdurchtritt bestimmt. In der klinischen Chemie hat sie schon lange einen festen Platz [15].

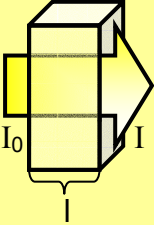
Da es sich bei der Spektroskopie um ein nichtinvasives, schnelles Verfahren handelt, hat sie sich auch im klinischen Alltag etabliert. So wird sie im Rahmen der Spektralphotometrie zum Ausschluss einer Anämie vor Blutspenden verwendet und ist unverzichtbarer Bestandteil des Basismonitorings in der Anästhesie, Notfall- und Intensivmedizin, wenn pulsoxymetrisch die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins ermittelt wird.

Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist eine Messmethode, die über Absorption von Licht im nahinfraroten Wellenlängenbereich die quantitative Bestimmung einer farbgebenden Substanz in transparentem biologischen Gewebe ermöglicht.

2.1.1 Physikalische Grundlagen

Frans Jöbsis van der Vliet mit seinen grundlegenden Arbeiten (Jöbsis 1971+2) [28, 29] gilt als Pionier der Spektroskopie mit nahinfrarotem Licht.

Da die Streuung und Absorption im Infrarotbereich (700 - 1000 nm) gering sind, zeigte sich, dass speziell Myokard- und Hirngewebe, welches für infrarotes Licht relativ durchlässig ist, mit bis zu 8-9 cm durchleuchtet werden. Jöbsis van der Vliet beschrieb dies als „Fenster des Gewebes“. Wie die Spektralphotometrie beruht die Nahinfrarotspektroskopie auf dem Lambert-Beerschen-Gesetz (siehe Abb.1):



$$OD = \log \frac{I_0}{I} = \alpha \cdot c \cdot l$$

OD: optische Dichte
 I₀: eintretende Lichtintensität
 I: austretende Lichtintensität
 α: spezifischer Absorptionskoeffizient
 c: geometrischer Lichtweg
 l: Konzentration des Mediums

Abb.1: Lambert-Beersches-Gesetz

Das Gesetz beschreibt die optische Dichte (OD) als das exponentielle Verhältnis der in ein Medium eintretenden Lichtintensität (I₀) zur austretenden Lichtintensität (I). Dieses entspricht dem Produkt aus dem spezifischen Absorptionskoeffizienten (α) des lichtabsorbierenden Stoffes im Medium, der Konzentration (c) dieses Stoffes und dem Lichtweg (l). Bei dem Absorptionskoeffizienten handelt es sich um eine Konstante, die durch die Absorptionseigenschaften einer Substanz in Abhängigkeit der Wellenlänge definiert wird. Da das Lambert-Beersche-Gesetz nur für nicht streuende Medien gilt, muss die Gleichung bei der Anwendung der Nahinfrarotspektroskopie durch heterogenes Gewebe modifiziert werden.

Einerseits kommt es beim Durchtritt durch Gewebe zu einem gewissen Photonenverlust, der die Einführung eines Faktors (G) in die Gleichung notwendig macht. Andererseits legt ein Photon im Gewebe korrekterweise nicht den reinen geometrischen Weg (l) zurück, sondern durch die angesprochene Streuung den sogenannten optischen Lichtweg (englisch: optical pathlength). Dieser wird aus dem Produkt des geometrischen Weges und einem Koeffizienten, dem „differential pathlength factor“ (DPF), gebildet.

Trägt man beiden Phänomenen Rechnung, so ergibt sich folgende Modifizierung des Lambert-Beerschen-Gesetzes:

$$OD = \log \frac{I_0}{I} = \alpha \cdot c \cdot l \cdot DPF + G$$

Nach dieser Gleichung gelingt die Messung von Konzentrationsänderungen von Chromophoren im Gewebe, deren Absorptionskoeffizienten bekannt ist, über die Änderung der optischen Dichte. Monochromatisches Licht durchstrahlt das Gewebe und wird auf dem Weg von den statistisch verteilten Chromophormolekülen absorbiert. Die optische Dichte als Maß der Absorption ist entsprechend der obigen Gleichung bei festgelegter Wegstrecke der Konzentration der absorbierenden Verbindung direkt proportional.

Voraussetzung für die Konzentrationsmessung ist daher lediglich die Kenntnis des Absorptionskoeffizienten. Dieser ist abhängig von der Art der absorbierenden Verbindung, sowie der verwendeten Wellenlänge des Lichtes. Die wichtigsten lichtabsorbierenden Chromophore des menschlichen Gehirns sind das O₂Hb, das HHb und die Cytochromoxidase (Cyt aa³). Die Bestimmung der Absorptionskoeffizienten erfolgte unkompliziert in vitro für verschiedene Wellenlängen und ist bereits tierexperimentell in vivo überprüft worden (Wray, 1988 [67]).

2.1.2 Absorptionseigenschaften von Hämoglobin (Hb)

Hämoglobin ist ein in den Erythrozyten enthaltenes Chromoprotein. Im Blut existiert es im oxygenierten (O₂Hb) und desoxygenierten (HHb) Zustand, wobei sich diese im Absorptionsverhalten unterscheiden. Werden die Absorptionsmaxima bei verschiedenen Wellenlängen graphisch dargestellt, zeigen sich für die beiden Oxygenierungszustände des Hämoglobins unterschiedliche, nach Wray [67] modifizierte Absorptionsspektren (siehe Abb.2). Im unteren Wellenlängenbereich des nahinfraroten Lichtspektrums absorbiert desoxygeniertes Hämoglobin stärker das Licht als oxygeniertes Hämoglobin, bei 810 nm ist die Absorption bei beiden gleich stark, und bei Wellenlängen über 810 nm wird das Licht überwiegend durch das oxygenierte Hämoglobin absorbiert.

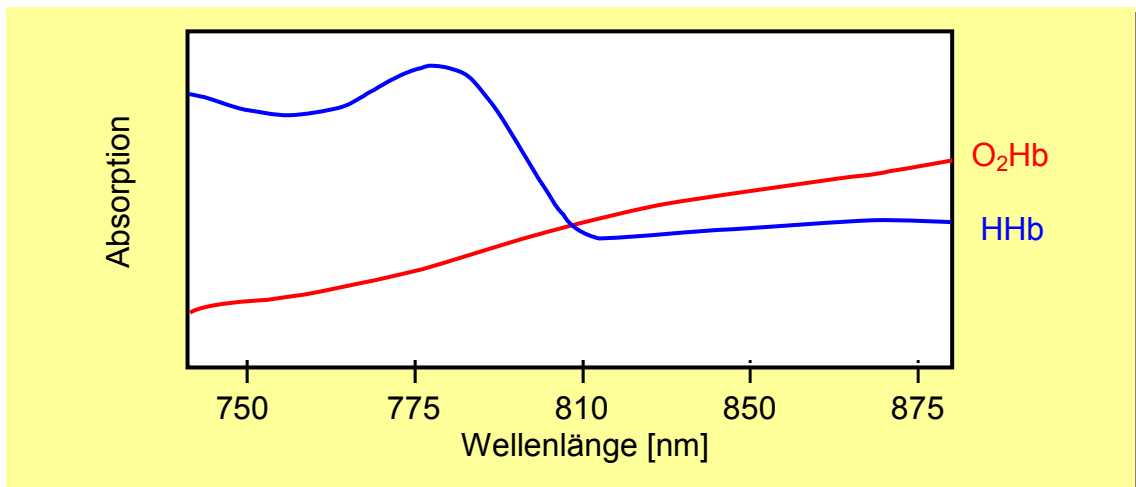


Abb. 2: Absorptionsspektren von Hämoglobin (modifiziert nach Wray [67])

Bei Nutzung spezifischer Wellenlängen ist demnach eine Differenzierung der beiden Zustände des Hämoglobins und damit die Bestimmung der jeweiligen Konzentrationsänderung getrennt voneinander anhand folgender Gleichung möglich:

$$\Delta c = \frac{\Delta OD}{\alpha \cdot l \cdot DPF}$$

Die Änderung der optischen Dichte für die spezifische Wellenlänge wird spektralphotometrisch erfasst und der Absorptionkoeffizient des jeweiligen Hämoglobinzustandes experimentell ermittelt. Der Faktor G kann bei der Berechnung vernachlässigt werden, da er zwar interindividuell und intraindividuell je nach Position der Lichtquelle und des Sensors verschieden ist, aber während einer Messung an einem Ort als relativ konstanter Wert angesehen wird. Komplizierter ist es, den für die Quantifizierung der Messergebnisse notwendigen DPF zu ermitteln. Eine Reihe von Studien haben sich mit der Bestimmung des DPF in unterschiedlichen Gewebetypen befasst (Duncan et al 1996; Delpy et al 1988; Wyatt et al 1990; Cooper et al 1996) [12, 14, 16, 69]. Für neonatales zerebrales Gewebe wurde unter Verwendung unterschiedlicher Methoden ein DPF zwischen 3,85 und 4,67 berechnet. Die Relevanz dieser Varianz ist dabei vernachlässigbar gering.

2.1.3 NIRS-Parameter und deren physiologische Bedeutung

Die mittels NIRS ermittelten Parameter können in unmittelbar gemessene (ΔO_2Hb , ΔHHb) und davon abgeleitete (ΔtHb , ΔHbD , ΔCBV) Parametern unterteilt werden.

Direkt gemessen werden Änderungen der Konzentration des oxygenierten Hämoglobins (ΔO_2Hb) und des desoxygenierten Hämoglobins (ΔHHb). Es handelt sich hierbei nicht um absolute Werte, sondern um Konzentrationsänderungen von einem nicht bestimmbar Ausgangsniveau. Die Einheiten werden als Änderung der Molarität im Mikrobereich ($\Delta \mu\text{mol/l}$) angegeben.

Das Hämoglobin, als wesentlicher Bestandteil des Erythrozyten, transportiert nicht nur Sauerstoffmoleküle im Blut, sondern erfüllt auch eine wichtige Aufgabe in der Erhaltung eines ausgeglichenen Säure-Base-Haushalts. Die Sauerstoffbindung erfolgt nach der Sauerstoffbindungskurve in Abhängigkeit vom PO_2 , der Körpertemperatur und das pH-Wertes. Bei der Bindung kommt es zu einer Konformationsänderung des Proteins, worin das unterschiedliche Absorptionsverhalten begründet liegt [31]. Die gemessenen Veränderungen der Konzentration des O_2Hb und des HHb spiegeln die regionale Durchblutung, das Sauerstoffangebot und die Sauerstoffausschöpfung des Gewebes wider.

Die Summe aus ΔO_2Hb und ΔHHb entspricht dem Gesamthämoglobin respektive seiner Konzentrationsänderung (ΔtHb). Diese kann, je nach Gerät, auch über die Absorptionsänderung am isosbestischen Punkt direkt ermittelt werden. Lammertsma et al [30] zeigten, dass bei Kenntnis des ΔtHb und des Hämoglobingehaltes eines großen Blutgefäßes Änderungen des CBV durch folgende Formel berechnet werden können:

$$\Delta CBV = (0,89 \times \Delta tHb / H) \text{ ml/100g Hirngewebe}$$

Der Faktor 0,89 setzt sich aus dem spezifischen Gewicht des Hirngewebes (1050 g/l) und dem Verhältnis zwischen Hämoglobinkonzentration in einem

großen Blutgefäß und Gewebe zusammen. H entspricht der Hämoglobinkonzentration des Blutes in g/dl in einem großen Gefäß vorausgesetzt, dass sie über den Zeitraum der Messung konstant bleibt. Wyatt et al [58, 18] bestätigte diesen Zusammenhang zwischen ΔtHb und ΔCBV .

Nimmt man die Differenz von ΔO_2Hb und ΔHHb führt dies zur sogenannten Hämoglobindifferenz (ΔHbD), die zur Beschreibung der zerebralen Oxygenierung, oder genauer deren Veränderung, herangezogen wird. Sie entspricht in gewissen Grenzen Änderungen der Sauerstoffsättigung im zerebralen Gewebe von einer gedachten Grundlinie [8] und spiegelt Änderungen des zerebralen Blutflusses (CBF) mit höherer Sensitivität wider als das tHb [68].

Bei stetigem Abfall der Lichtintensität an insgesamt drei Lichtdetektoren wird beim NIRO-300 der Quotient aus O_2Hb und tHb gebildet. Auf diese Weise lässt sich ein weiterer Parameter, der Gewebeoxygenierungsindex (TOI) ermitteln, welcher mit Änderungen der zerebralvenösen Sauerstoffsättigung korrelieren soll. Mit 100 multipliziert wird der Wert in Prozent angegeben.

2.1.4 Validierung der NIRS

Die Ermittlung des zerebralen Blutvolumens, dessen Veränderung und der zerebralen Oxygenierung mittels NIRS gilt als valides Verfahren. Ein Vergleich der Methode mit Standardverfahren wurde an Tiermodellen durchgeführt, die im Folgenden beschrieben werden.

Brun et al. [8] untersuchten Validität der NIRS-Daten in Bezug auf die zerebrale Oxygenierung und das zerebrale Blutvolumen. Dabei beobachteten sie 11 neugeborene Ferkel in normoventiliertem, hyokapnischem und hyperoxämischem Zustand. Als Referenzwert für die zerebrale Oxygenierung bestimmten sie die arterielle Sauerstoffsättigung und die Sauerstoffsättigung im Sinus sagittalis superior. Der Ermittlung des CBV bedienten sie sich zum einen ^{99m}Tc -markierter Erythrozyten. Zum anderen nutzten sie die NIRS und bestimmten das CBV hiermit sowohl mittels Konzentrationsänderung des O_2Hb als auch über die Indozyanin grünmethode. Die Änderung des CBV wurde

über Änderungen des tHb kalkuliert. Die Messungen der zerebralen Oxygenierung korrelierten gut mit den Messungen der arteriellen und venösen Sauerstoffsättigung in den zerebralen Gefäßen. In einer multiplen linearen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass die NIRS dabei venöses und arterielles Blut in einem Verhältnis von 2:1 erfasst. Dagegen zeigt sich keine zuverlässige Korrelation der Messungen des CBV mittels NIRS einerseits und mittels radioaktiv markierter Erythrozyten andererseits.

Ergebnisse der Untersuchungsgruppe von Barfield [1] weisen diese Korrelation hingegen auf. Sie verglich das totale CBV (ml/100g Gewebe) bei 18 fetalen Lämmern ermittelt durch die NIRS mit dem durch ^{125}J -markiertem Serumalbumin und ^{51}Cr -markierten Erythrozyten bestimmten CBV. Das Ergebnis lag bei beiden Methoden bei $2,5 \pm 0,2$ ml/100g Gewebe. Die Konzentration der mittels radioaktiv markierten Substanzen ermittelten Volumina (Plasma, Erythrozyten und Vollblut) variierte erheblich innerhalb verschiedener Hirngewebe. Im Plexus choroideus war das Volumen von Vollblut mit $16,2 \pm 2,1$ ml/100g Gewebe am größten, in der weißen Hirnsubstanz mit $0,7 \pm 0,1$ ml/100g Gewebe am geringsten. Der Blutgehalt der Hirngewebe nimmt vom Plexus choroideus über das Zerebellum, den Cortex, das Mittelhirn bis zur weißen Substanz ab. Diese Daten zeigen eine hohe Übereinstimmung zwischen der Messung des CBV mit der NIRS und den Referenzmethoden. Da der Anteil der Erythrozyten in der weißen Substanz niedrig ist, trägt sie nur gering zum globalen, mittels NIRS gemessenen Blutvolumen bei. Das bei Neugeborenen durch NIRS ermittelte CBV mit einem Wert von $2,2 \pm 0,4$ ml/100g kommt dem in dieser Untersuchung bestimmten CBV fetaler Lämmer sehr nahe.

Goddard-Finegold, Bucher und Skov et al. verglichen das CBF, gemessen mit Hilfe der NIRS und der $^{133}\text{Xenon}$ -Clearance Methode [9, 25, 50]. Auch hier zeigte sich eine gute Übereinstimmung der Methoden im Tierversuch an Ferkeln mit Messungen bei Früh- und Neugeborenen.

2.1.5 Gerätetechnische Umsetzung der NIRS

Für unsere Messungen verwendeten wir das Gerät NIRO Monitor NIRO-300, der Firma Hamamatsu (Hamamatsu Photonics, Herrsching, Deutschland). Man unterscheidet bei diesem Gerät die Anzeigeeinheit von der Messeinheit (Laser und Detektor) mit den Sondenkabeln (Abb. 3).

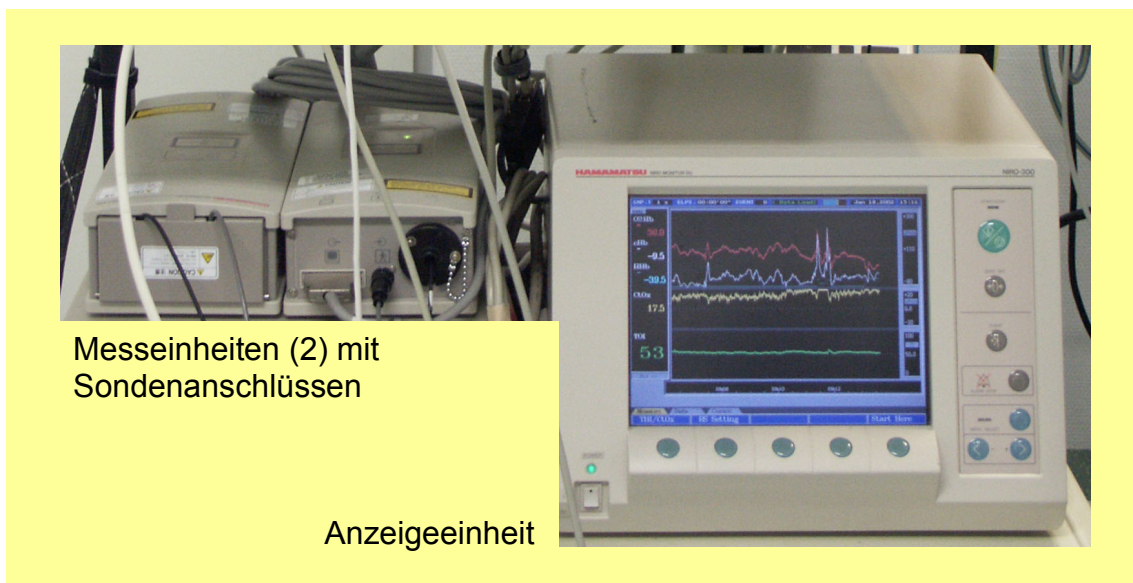


Abb. 3: Foto des Hamamatsu Photonics NIRO-300 unserer Arbeitsgruppe

In der Messeinheit befindet sich - nach internationalem Laserstandard - ein Laser der Klasse I (IEC-825), der wegen seiner geringen Strahlungsintensität bei frühgeborenen Kindern mit unreifen Hirnstrukturen auch dauerhaft gefahrlos verwendet werden kann. Der Laser besitzt vier Laserdioden, die gepulstes, nahinfrarotes Licht der Wellenlängen 775, 810, 850 und 910 nm bei einer Spektralbreite von 5 nm emittieren. Ein Laserpuls dauert 100 ns und wird mit einer Frequenz von 2 kHz generiert. Die Leistung des Lasers beträgt ca. 1mW. Mittels Glasfaserkabel wird das vom Laser ausgehende Licht zum Patienten geleitet. An dessen Ende liegt die Emissionssonde. Mit der Detektionssonde wird sie in einem flexiblen, aus hypoallergem Polyurethan hergestelltem Sondenhalter platziert (Abb. 4).

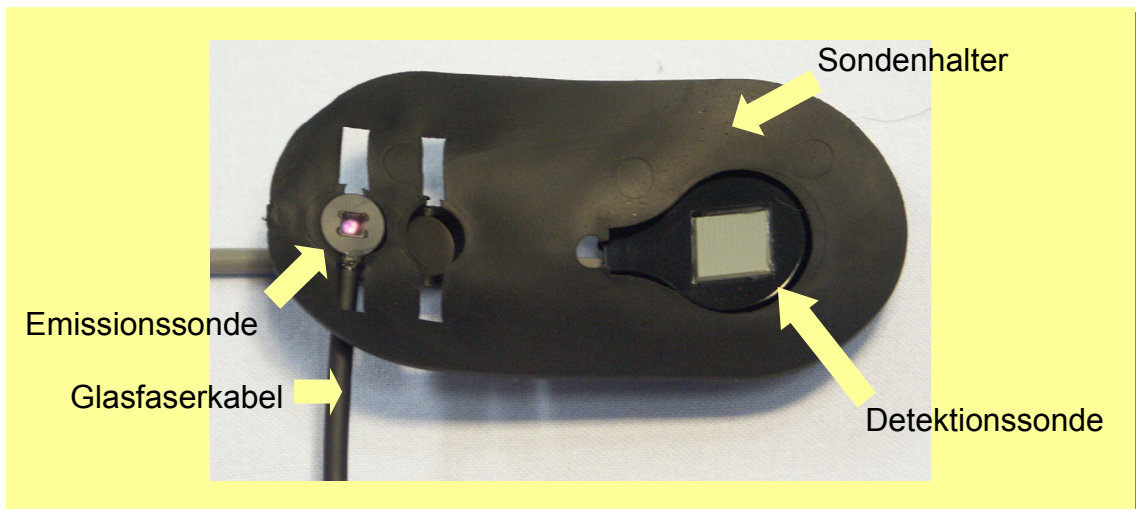


Abb. 4: Sondenhalter mit Sonden

Je nachdem, welche Emissionssondenaussparung auf dem Sondenhalter genutzt wird, kann der Abstand zu Detektor zwischen 4 oder 5 cm betragen. Dies muss bei der Eingabe des „pathlength factors“ am Gerät berücksichtigt werden. Durch einen größeren Abstand zwischen Lichtemittor und Lichtdetektor, ist die Erfassung von tiefer liegendem Hirngewebe gewährleistet. Wir wählten daher bei sämtlichen Messungen einen Abstand von 5 cm und einen DPF von 4,4. Daraus resultiert ein optischer Lichtweg des vom Gewebe zur Detektionssonde reflektierten Lichts von 22 cm. Schematisch beschreibt der Weg der detektierten und damit für die Messung relevanten Photonen von der Emissionssonde zur Detektionssonde innerhalb des Hirngewebes einen in etwa schalenförmigen Verlauf. Nach Durchdringung der Haut durchleuchtet das Licht die beim Frühgeborenen äußerst dünnen Schädelknochen, die Hirnhäute und den äußeren Liquorraum, bevor es das Hirngewebe erreicht (siehe Abbildung 5).

Villringer [61] untersuchte mit seiner Arbeitsgruppe die tatsächliche Eindringtiefe des Lichts. Er verglich den zerebralen Blutfluss von Erwachsenen durch simultane Messung mittels NIRS und Positronenemissionstomographie (PET). Bei einem Emittor-Detektor-Abstand von 4 cm ließen sich die mit NIRS gewonnenen Daten eng mit dem zerebralen Blutfluss in einer Gewebetiefe von 1 cm ab Gehirnoberfläche korrelieren. Demnach kann bei einer detektorfernen

Position des Emittors (5 cm), wie sie von uns verwendet wurde, beim Frühgeborenen sicher von einer Erfassung zerebralen Gewebes ausgegangen werden.

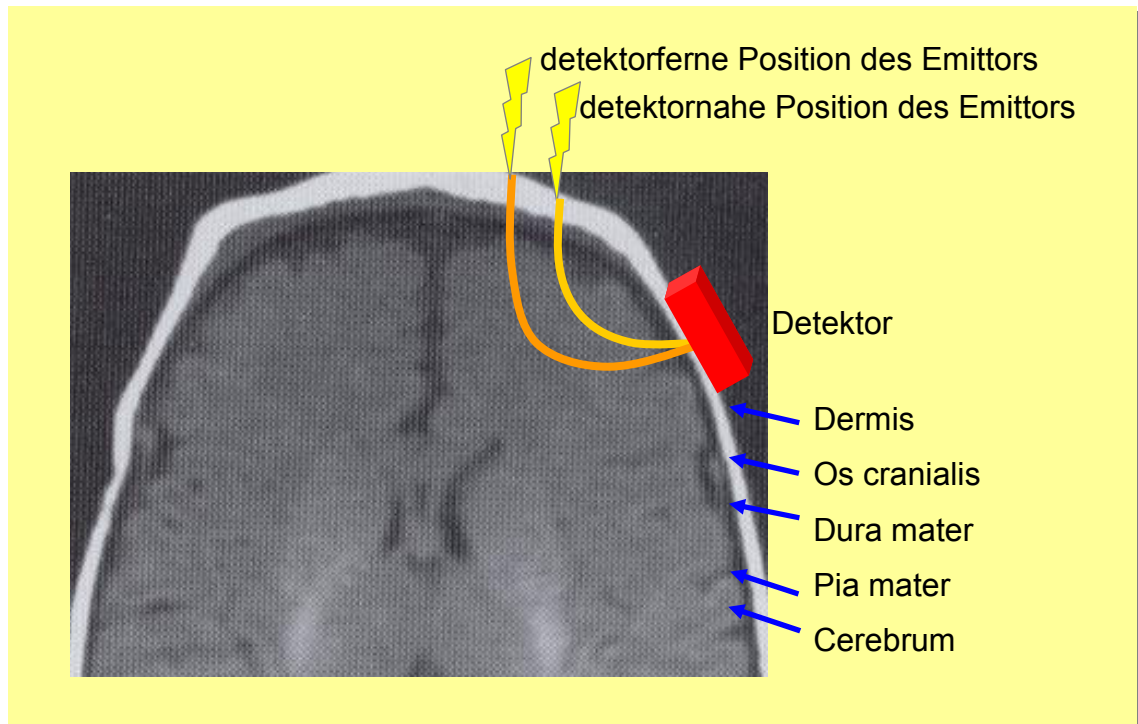


Abb. 5: Schematische Darstellung des Lichtweges durch das Gehirn

An der Detektionssonde wird das Licht an drei Photodioden erfasst und nach Umwandlung in elektronische Impulse zur Messungseinheit geleitet. Hier erfolgt eine Verstärkung des Signals. Danach werden die Daten in der zentralen Recheneinheit der Anzeigeeinheit nach dem modifizierten Lambert-Beerschen-Gesetz ausgewertet, gespeichert und optisch auf dem Display dargestellt. Auf diese Weise werden mit einer Frequenz von 2 Hz $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ und ΔHHb gemessen und in einem Graphen als Konzentrationsänderung in $\Delta\mu\text{mol/l}$ gegen die Zeit aufgetragen. Zeitgleich wird das errechnete ΔtHb dargestellt. Von der Anzeigeeinheit erfolgt auch der Datenexport zu Fremdgeräten, wo eine weitere elektronische Bearbeitung erfolgen kann.

2.2 Vitalparameter

2.2.1 Monitoring der Vitalparameter

Da es für die Interpretation der mittels NIRS ermittelten Daten unerlässlich ist, Artefakte, manipulationsbedingte Variationen und Änderungen der Messwerte, die durch Schwankungen der Vitalparameter unabhängig von den studienbedingten Manipulationen auftreten, unterscheiden zu können, wurden über einen Vitalparameter-Monitor HP M1166A Model 66S (Hewlett-Packard GmbH, Böblingen, Deutschland) zeitgleich folgende Vitalparameter überwacht und aufgezeichnet:

- Herzfrequenz
- arterielle Sauerstoffsättigung (pulsoxymetrisch)
- $TcPO_2$
- $TcPCO_2$
- systolischer, invasiver Blutdruck (über NAK)
- diastolischer, invasiver Blutdruck (über NAK)
- mittlerer, invasiver Blutdruck (über NAK)

Die Erfassung sämtlicher Messdaten erfolgte im Sekundentakt und über die Länge des gesamten Zeitraums der Messung. Eine Ausnahme stellen die über einen Druckabnehmer im NAK-System bestimmten Blutdruckwerte da. Da während der Blutentnahme das Nabelarterienkathetersystem diskonnektiert werden musste, war über diese Zeit die Aufzeichnung der invasiven Blutdruckwerte unterbrochen.

Die Werte für $TcPO_2$ und $TcPCO_2$ wurden über eine transcutane Sonde des Gerätetyps MicroGas 7650 (Kontron, Neufahrn, Deutschland) registriert und über ein View-Link-Modul in den Monitor eingelesen.

2.2.2 Bedeutung der Vitalparameter

Die von uns aufgezeichneten Vitalparameter registrieren neben zusätzlichen Informationen über die Hämodynamik während der Blutentnahme, auch Information über untersuchungsunabhängige, physiologische und pathologische Vorgänge, die das Messergebnis möglicherweise beeinflussen. Brazy [7] stellt Faktoren zusammen, die Änderungen der mittels NIRS bestimmten Parameter bewirken, die im Folgenden zusammengefasst dargestellt werden:

Anstieg des HHb

- Abfall der Sauerstoffsättigung
- Obstruktion des venösen Rückflusses
- Zunahme des Zuflusses sauerstoffarmen Blutes
- Konzentrationsanstieg des desoxygenierten Hämoglobins

Anstieg des O₂Hb

- Zunahme der Sauerstoffsättigung
- Zunahme des CBF
- Erhöhte Konzentration des oxygenierten Hämoglobins

Anstieg des tHb

- Zunahme des CBF
- Obstruktion des venösen Rückflusses
- Erhöhte Konzentration des Gesamthämoglobins

So kommt es beispielsweise im Rahmen einer Bradykardie, wie sie bei Frühgeborenen typischerweise durch auftretende Apnoen verursacht werden kann, zu einem Abfall des CBF. Dies wiederum geht mit einer Reduktion der Sauerstoffsättigung einher. Ein Anstieg des PCO₂ führt hingegen zu einer Zunahme des CBF. Die NIRS Parameter müssen demnach vor dem Eingang in die statistischen Analysen mit den Vitalparametern in Beziehung gesetzt werden.

2.3 Datenverarbeitung

Kontinuierlich wurden die mittels NIRO-Monitor NIRO-300 erhaltenen Daten während der Messung analog an eine 16-Kanal Schnittstelle, den PowerLab[®]16/SP (ADInstruments Ptg Ltd, Castle Hill, Australia) weitergeleitet. Zeitgleich wurden die im HP-Monitor HP M1166A akquirierten Daten an diese Schnittstelle übermittelt.

Sämtliche Daten konnten, ebenfalls synchron, über die Anwendungssoftware Chart Version 3.5/s von MacLab[®] auf ein Notebook übertragen werden. Hierzu nutzten wir das Macintosh PowerBook G3 von Apple (Apple-Computer, California, USA). Auf dem Computer wurden die Daten während der Messung durch manuell hinzugefügte Signale ergänzt. So wurde der Beginn und das Ende jeder Blutentnahmephase durch zuvor festgelegte Zeichen sowohl in der Zeitachse der graphischen Darstellung, als auch in den aufgezeichneten Messdaten im Moment des Ereignisses markiert. Nach Abschluss der Datenaufzeichnung wurde die entstandene Datei zur späteren Bearbeitung und zum Export der Daten unter einem verschlüsselten Namen gespeichert.

Zur weiteren Bearbeitung wurden die Daten in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel[®] importiert. Mit dieser Software erstellten wir zu jeder Datei zwei auf je eine Seite komprimierte Graphen. Der eine diente zur übersichtlichen Darstellung sämtlicher aufgezeichneter Parameter im gesamten zeitlichen Verlauf. Auf dem anderen wurden selektiv die NIRS-Parameter in einem Zeitfenster um die Blutentnahme aufgetragen. Des weiteren nutzten wir Microsoft Excel[®] um die Mittelwerte, die Mediane und die Minimal- und Maximalwerte der interessierenden Zeitabschnitte, zum Transfer in das Statistikprogramm StatView[®] Version 4.01 für Macintosh, zu errechnen (siehe Abschnitt 2.6).

Eine Übersicht über den Datenfluss in Bezug auf unseren Messaufbau, inklusive der verwendeten Geräte, vermittelt Abbildung 6.

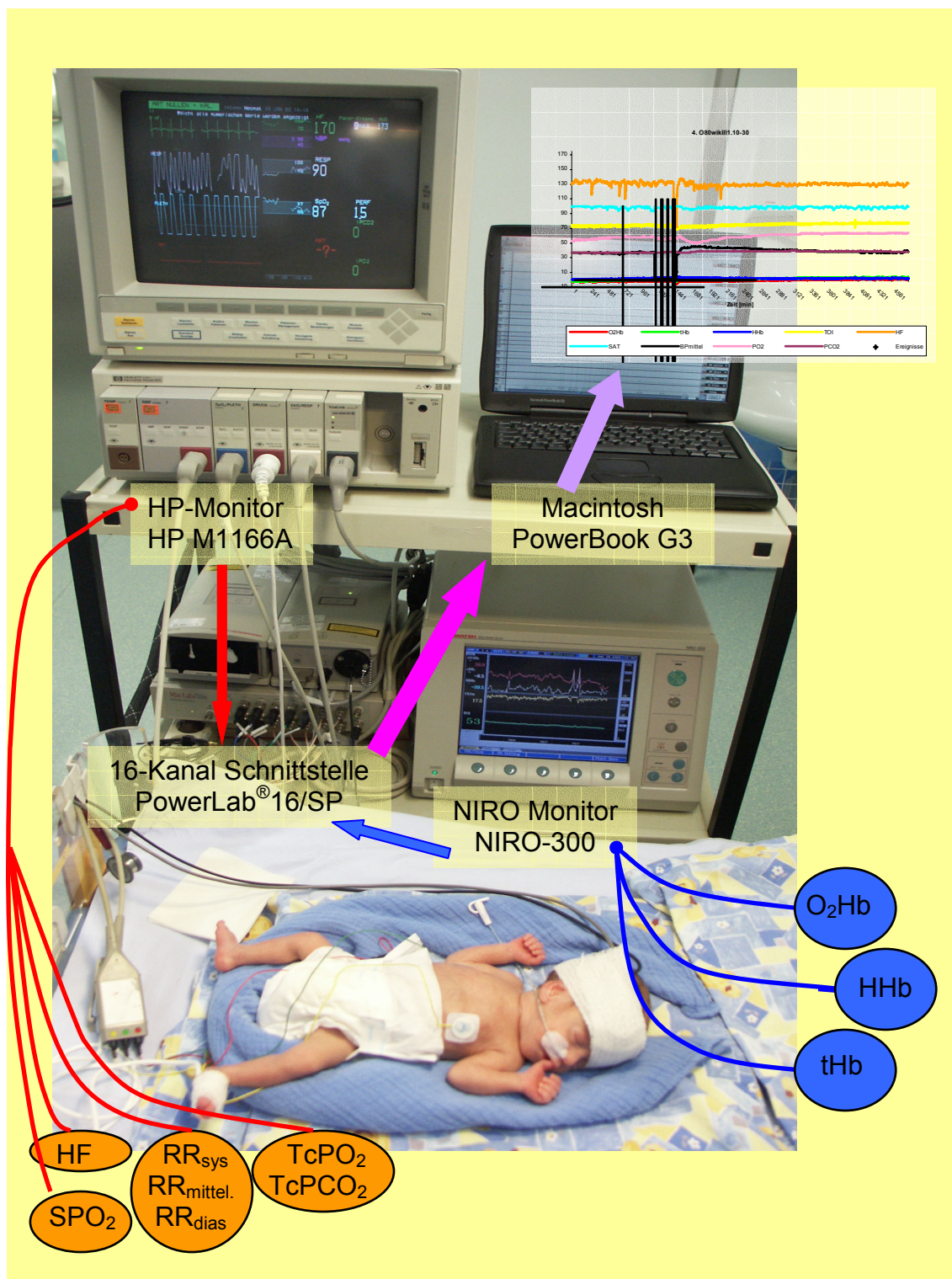


Abb. 6: Schematische Darstellung des Datenflusses anhand des verwendeten Messaufbaus

2.4 Patientenkollektiv

Alle Messungen unserer Studie wurden auf der neonatologischen Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Duisburg-Essen durchgeführt. In Analogie zu unserer ersten Studie sollten Kinder mit einem Geburtsgewicht bis 1500 g eingeschlossen werden, die aus klinischer Indikation einen NAK benötigten. Ausschlusskriterien waren ein akut lebensbedrohlicher Zustand oder eine zum Zeitpunkt der anstehenden Messung bekannte angeborene Fehlbildung oder chromosomale Aberration des Kindes.

In der Zeit von August 1999 bis August 2001 nahmen wir insgesamt 48 Patienten mit einem medianen Gestationsalter von 27 SSW (minimal 23 SSW, maximal 34 SSW) und einem medianen Geburtsgewicht von 965 g (minimal 480 g, maximal 1490 g) in die Studie auf. Von den 48 Kindern waren 23 weiblich und 25 männlich.

Zum Zeitpunkt der ersten durchgeführten Messung waren die Frühgeborenen im Mittel 17,5 Stunden alt (minimal 6 Stunden, maximal 40,5 Stunden). Von den 48 Patienten konnten wir bei je 43 eine „schnelle“ Blutentnahme mit einer Aspirationszeit von 40 Sekunden und eine „langsame“ Blutentnahme mit einer Aspirationszeit von 80 Sekunden durchführen. In 40 der Fälle konnten beide Messungen beim gleichen Patienten durchgeführt werden. Gründe für fehlende Messungen sind im Ergebnisteil aufgeführt.

Klinische Daten des Patientenkollektivs sind in Tabelle 1 aufgeführt. 44 der 48 Frühgeborenen wurden per Sectio, 4 spontan geboren. 14 waren Mehrlinge. Indikation zur vorzeitigen Entbindung waren bei 19 Müttern bzw. Kindern ein vorzeitiger Blasensprung mit Verdacht auf Amnioninfektionssyndrom, bei 14 vorzeitige, nicht hemmbare Wehen, bei 13 ein pathologischer CTG- und/oder Dopplerbefund, bei 2 eine Wachstumsretardierung, bei 5 eine Gestose/HELLP-Syndrom, dabei teilweise eine Kombination mehrerer Faktoren. Bei 40 Kindern wurde die Mutter vor der Entbindung mit Betamethason zur Lungenreifeinduktion des Fetus behandelt, in 5 Fällen war eine solche Therapie nicht durchgeführt worden, in 3 Fällen konnte nicht festgestellt werden, ob eine

pränatale Betamethasonbehandlung erfolgte. Abgesehen von Kind 22 und 24 wurden alle Kinder im Kreißsaal der Universitätsfrauenklinik geboren und primär versorgt. Sie wurden ohne Ausnahme intensivmedizinisch auf der neonatologischen Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Essen betreut.

44 der Frühgeborenen wurden im Rahmen der Erstversorgung im Kreißsaal intubiert, 22 dort bereits mit Surfactant behandelt. Bei 32 Patienten wurde der NAK während der Erstversorgung gelegt, bei den übrigen im Laufe der ersten Lebensstunden auf der Station. Sie hatten wegen extremer Unreife auch bei guter pulmonaler Situation einen NAK bekommen, um Stress durch venöse und kapilläre Punktionen zu vermeiden und einen sicheren Zugangsweg zu gewährleisten. 44 der untersuchten Frühgeborenen zeigten postpartal radiologisch ein RDS, sie wurden während der ersten 48 Lebensstunden teilweise mehrfach mit Surfactant behandelt.

Bei den im Kreißsaal nicht intubationspflichtigen Frühgeborenen wurde sekundär eine Intubation und Beatmung notwendig. Insgesamt wurde bei 3 der untersuchten Frühgeborenen zum Zeitpunkt der 1. Messung und bei zwei der 3 auch bei der 2. Messung keine Beatmung durchgeführt. Weitere 3 Messungen wurden unter Beatmung im HFO-Modus, die übrigen unter Beatmung im SIMV-Modus durchgeführt.

Von den 48 untersuchten Frühgeborenen wurden 12 während der ersten 48 Lebensstunden wegen arterieller Hypotonie mit Katecholaminen (Dopamin und/oder Dobutamin) behandelt. 41 der Patienten hatten im Zeitintervall zwischen Geburt und NIRS-Messung Phenobarbital zur Sedierung erhalten.

Die sonographische Untersuchung des Schädels zeigte bis zu Entlassung bei 9 Patienten eine IVH. Einer zeigte einen Grad I, 7 einen Grad II und ein Patient eine IVH Grad IV nach Papile.

Drei Patienten (2 (Darmperforation), 28 (Ösophagusatresie) und 47 (Sepsis)) verstarben vor der Entlassung aus der Klinik.

Legende zur folgenden Tabelle 1:

SIMV: synchronized intermittend mandatory ventilation

HFO: high frequency oscillation

IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie

Tabelle 1: Patientenkollektiv

Patient Nr.	Geschlecht	Geburtsgewicht [g]	Gestationsalter [Wochen + Tage]	1. Messung					2. Messung					Sonographiebefund bis Entlassung
				Geschwindigkeit [s]	Alter bei Messung [h]	Ventilationsmodus	Katecholamine	Phenobarbital	Geschwindigkeit [s]	Alter bei Messung [h]	Ventilationsmodus	Katecholamine	Phenobarbital	
1	m	720	29+3	80	24,5	-	-	-	40	49,5	-	-	-	unauffällig
2	m	610	23+2	40	21,5	SIMV	+	+	80	43,5	SIMV	+	+	IVH II°
3	w	1025	28+4	40	36,0	SIMV	-	+	-	-	-	-	-	unauffällig
4	w	800	26+0	80	40,5	SIMV	+	-	40	61,5	SIMV	-	-	unauffällig
5	m	480	25+0	40	15,5	SIMV	+	+	80	38,0	SIMV	+	+	IVH II°
6	w	995	27+5	40	16,0	SIMV	-	+	80	40,0	SIMV	-	+	unauffällig
7	w	860	26+0	80	8,5	SIMV	-	+	40	33,5	SIMV	-	-	unauffällig
8	m	1100	27+5	80	11,0	SIMV	+	+	40	37,5	SIMV	-	-	unauffällig
9	m	1490	31+5	40	11,5	SIMV	-	+	80	34,0	SIMV	-	+	unauffällig
10	m	1080	27+6	80	16,0	SIMV	-	+	40	40,0	SIMV	-	-	unauffällig
11	w	575	25+5	40	14,5	SIMV	-	+	80	38,5	SIMV	-	+	unauffällig
12	w	1450	31+0	80	21,0	SIMV	-	+	40	45,5	SIMV	-	+	unauffällig
13	m	680	24+5	80	12,5	SIMV	-	+	40	36,5	SIMV	-	-	unauffällig
14	m	840	26+5	40	21,0	SIMV	+	-	80	46,0	SIMV	-	+	IVH I°
15	w	1440	30+1	40	19,0	SIMV	-	+	80	43,5	SIMV	-	+	unauffällig
16	m	670	25+6	40	23,5	SIMV	-	+	80	47,0	SIMV	-	+	unauffällig
17	w	480	26+0	80	28,0	SIMV	+	+	-	-	-	-	-	IVH II°
18	m	1300	26+3	40	22,3	HFO	+	+	80	43,0	HFO	+	+	unauffällig
19	w	1040	27+6	80	15,0	SIMV	-	+	-	-	-	-	-	unauffällig
20	w	1320	32+0	40	21,0	-	-	-	80	45,0	-	-	-	unauffällig
21	w	610	23+5	40	19,0	SIMV	-	+	80	46,0	SIMV	-	-	unauffällig
22	w	980	27+0	40	23,0	SIMV	-	+	80	47,5	SIMV	-	-	unauffällig
23	m	1460	34+2	40	21,0	SIMV	+	+	80	45,0	SIMV	+	+	unauffällig
24	m	740	26+6	40	27,5	SIMV	-	+	80	51,5	SIMV	-	-	unauffällig
25	w	490	24+5	80	17,0	SIMV	-	+	-	-	-	-	-	unauffällig
26	m	780	27+6	80	8,5	SIMV	-	-	40	33,0	SIMV	-	-	unauffällig
27	m	1450	31+x	80	10,0	SIMV	-	+	40	32,0	SIMV	-	+	IVH II°
28	m	620	25+1	80	13,5	SIMV	-	-	40	37,0	SIMV	+	+	IVH II°
29	m	970	27+2	80	11,5	-	-	-	40	35,5	SIMV	-	+	unauffällig
30	m	845	27+3	80	18,5	SIMV	-	+	40	41,5	SIMV	-	+	unauffällig
31	m	1350	29+0	40	23,0	SIMV	-	+	80	47,5	SIMV	-	+	unauffällig
32	w	1480	33+0	80	21,5	SIMV	-	+	40	46,5	SIMV	-	+	unauffällig
33	m	1230	29+1	80	21,5	SIMV	-	-	40	46,0	SIMV	-	-	unauffällig
34	m	870	25+6	40	16,0	SIMV	+	+	80	40,0	SIMV	+	+	unauffällig
35	w	1030	28+4	40	17,0	SIMV	-	+	80	41,0	SIMV	-	-	unauffällig
36	m	1340	31+1	80	24,0	SIMV	-	+	-	-	-	-	-	unauffällig
37	w	1300	30+1	80	12,5	SIMV	-	+	40	36,0	SIMV	-	+	unauffällig
38	w	690	26+2	80	18,0	SIMV	-	+	40	42,5	SIMV	-	-	IVH II°
39	m	1140	29+0	40	23,5	SIMV	+	+	80	47,5	SIMV	-	-	unauffällig
40	w	980	29+0	80	25,0	SIMV	-	+	40	49,0	SIMV	-	-	unauffällig
41	m	1120	28+0	40	11,5	SIMV	-	-	-	-	-	-	-	unauffällig
42	w	815	25+5	40	13,5	SIMV	-	+	80	37,0	SIMV	-	+	unauffällig
43	w	960	26+4	80	15,0	SIMV	-	-	40	38,5	SIMV	-	+	unauffällig
44	w	1060	26+4	40	17,5	SIMV	-	+	80	40,0	SIMV	-	+	IVH IV°
45	m	710	25+1	80	14,0	SIMV	-	+	40	38,5	SIMV	-	-	unauffällig
46	m	680	24+1	40	18,0	SIMV	-	-	80	33,0	SIMV	-	-	unauffällig
47	m	510	24+5	80	25,0	SIMV	+	+	40	47,0	HFO	+	-	IVH II°
48	m	710	25+0	40	17,5	SIMV	-	+	80	41,5	SIMV	-	-	unauffällig

2.5 Studienprotokoll

Nach Aufnahme Frühgeborener mit klinischer Indikation zur Anlage eines NAK auf die neonatologische Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Essen erfolgen in den ersten Tagen mehrere Blutentnahmen. Je eine am Morgen des ersten und zweiten Lebenstages ohnehin durchgeführte Blutentnahme zur Bestimmung von Blutbild, Blutzucker, Elektrolyten, Kreatinin, CRP und zur BGA nutzten wir für unsere Studie. Zur Wahrung der Behandlungsgleichheit standardisierten wir ein Entnahmevolumen von 1,7 ml. Unsere Erfahrungen aus der vorausgegangenen Studie hatten gezeigt, dass dieses der Mindestmenge zur Bestimmung aller oben genannten Parameter entspricht.

Entsprechend der Empfehlung aus Metaanalysen nach Barrington (siehe Kapitel 1.4) wurde stets ein NAK aus Polyurethan mit Endloch in hoher Position, also oberhalb des Diaphragmas in der Aorta thoracica descendens, verwendet [2, 3, 4].

Jedes Kind, das die Einschlusskriterien erfüllte, sollte in zufälliger Reihenfolge einer schnellen und einer langsamen Blutentnahme unterzogen werden, um einen gepaarten Vergleich zwischen den Abnahmegeschwindigkeiten zu ermöglichen. Zum Studienbeginn bereiteten wir deshalb zwei nummerierte Stapel mit verschlossenen Briefumschlägen vor, einen für die Kinder mit einem Geburtsgewicht bis einschließlich 1000 g, einen für die ab 1001 g. Die Schichtung in 2 Gewichtsgruppen erfolgte, um Ungleichheiten des Faktors Geburtsgewicht in den beiden Gruppen zu vermeiden. Jeder Briefumschlag enthielt einen zufällig verteilten Vermerk mit der Aufschrift „erst schnell dann langsam“ oder „erst langsam dann schnell“. Vor der ersten Messung wurde je nach Geburtsgewicht in der Reihenfolge der Nummerierung ein Umschlag aus dem entsprechenden Stapel geöffnet und damit die Messreihenfolge bestimmt. Auf diese Weise war gewährleistet, dass zur Beobachtungsgleichheit die Patienten nicht nach subjektiven Kriterien einer Messreihenfolge zugeführt werden konnten, aber gleichzeitig bei Erreichen der Fallzahl ungefähr ein

gleiches Verhältnis der Messreihenfolge, differenziert nach Geburtsgewicht - einer möglicherweise wichtigen Einflussgröße - bestand.

Für jeden Patienten wurde ein Anamnesebogen (siehe S. 39) mit Stammdaten und Informationen zu Schwangerschaft, Geburt und Befinden in den ersten 3 Lebenstagen erstellt. Bei jeder Messung wurde der aktuelle Zustand des Kindes auf einem Statusbogen (siehe S. 40) dokumentiert. Die Vermerke aus den Briefumschlägen wurden an den Anamnesebogen des entsprechenden Kindes geheftet.

Für jede Messung musste zunächst die NIRS-Sonde und das transkutane Partialdruckmessgerät kalibriert, außerdem die Verbindung zwischen Interface und PC hergestellt werden. Vor dem Anbringen der NIRS-Sonde am Kopf des Kindes wurde die zuständige Kinderkrankenschwester gebeten, alle absehbaren und notwendigen Maßnahmen und Manipulationen am Patienten durchzuführen, um danach einen möglichst ungestörten, artefaktfreien Beobachtungszeitraum für die Datenaufzeichnung zu erhalten. Danach konnte der oben beschriebene Versuchsaufbau angeschlossen werden.

Die am Kind schon befindlichen Sonden des Überwachungsmonitors für Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Blutdruck konnten belassen werden und mussten nur an den mit dem PC verbundenen HP 66S-Monitor unserer Messeinheit angeschlossen werden. Die einzigen für unsere Studie nötigen Manipulationen unmittelbar am Kind waren somit zum einen das Anbringen der TC-Sonde unserer Einheit, wenn das am Kind eingesetzte Gerät nicht direkt mit unserem Interface verbunden werden konnte, und zum anderen die Fixierung der NIRS-Sonde am Kopf. Dazu wurden ein Streifen Mollelast Haft[®] Band unter dem Kopf des Kindes platziert, Lichtquelle und Sensor – durch einen Kunststoffhalter verbunden und weitestgehend von äußeren Lichtquellen abgeschirmt – frontoparietal angelegt und durch zirkuläres Umwickeln der Enden des Mollelast Haft[®] Streifens befestigt (Abbildung 7). In einigen Fällen wurde der Sensor zusätzlich mit Kompressen abgedeckt, wenn der Lichtausschluss durch den Kunststoffhalter alleine nicht gewährleistet war. Nach Initialisierung der NIRS-Sonde konnte die Datenerfassung beginnen.

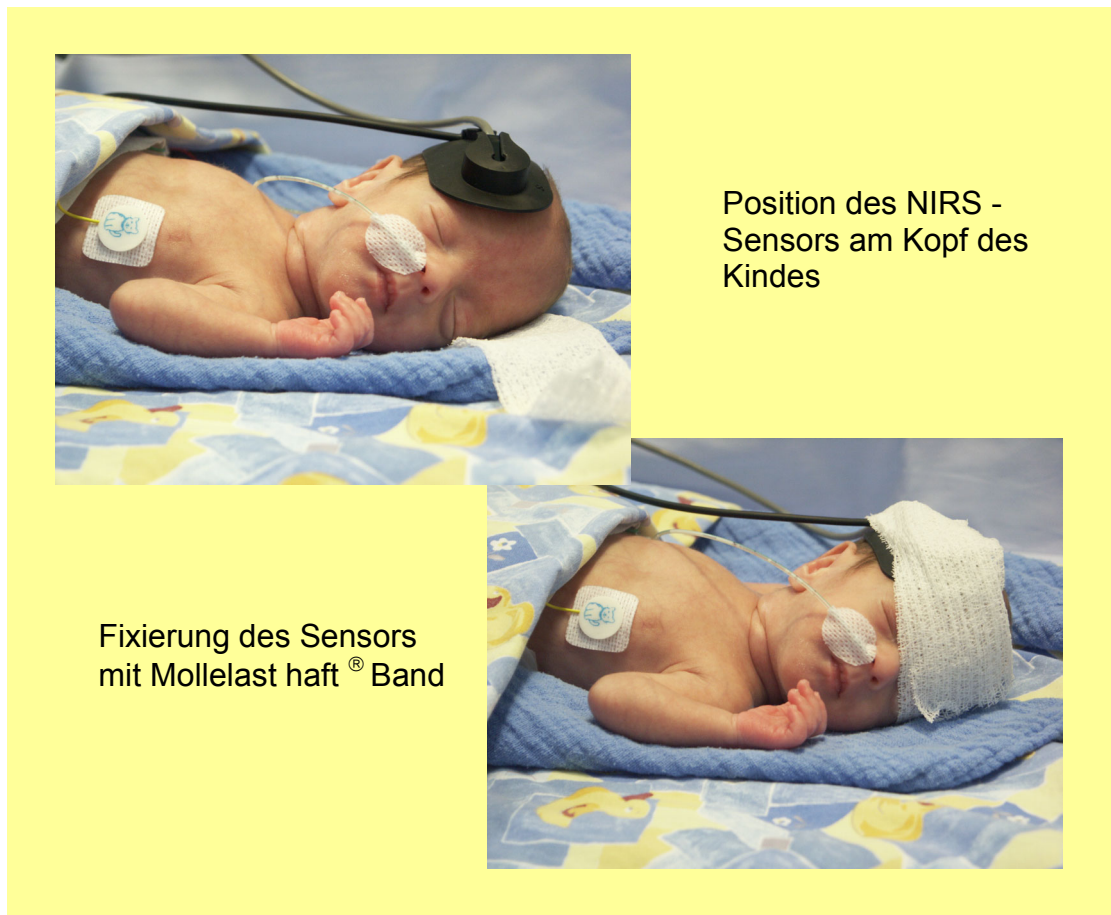


Abb. 7: Befestigung des Sensors am Kopf des Kindes

Erst nach Erhalt ausreichend konstanter Ausgangswerte über mindestens 10 Minuten wurde die Schwester gebeten, die Blutentnahme durchzuführen. Blutmenge und Dauer der einzelnen Phasen der Blutentnahme waren dabei definiert.

Nach Dekonnektion des NAK vom Infusionssystem wurde bei der „schnellen“ Blutentnahme über 40 Sekunden mit einer Geschwindigkeit von ca. 0,1 ml/s zunächst 1,6 ml Mischblut, das heißt Katheterinhalt gemischt mit aspiriertem Blut, in einen Spritzenkolben entnommen. Nach Patel besteht die Gefahr falscher Analyseergebnisse, wenn Volumina unter 1 ml aspiriert werden, um 0,3 ml Katheterlumen von Infusionsrückständen zu reinigen [40]. Nach einem Spritzenwechsel, für den 9 Sekunden vorgesehen waren, wurden 1,7 ml „reines“ Blut zur chemischen Analyse in einen zweiten Spritzenkolben aspiriert.

Die Geschwindigkeit der gesamten Aspirationsphase lag damit knapp über der Durchschnittsgeschwindigkeit der Blutentnahmen unserer ersten Studie [46].

Bei der „langsamen“ Blutentnahme wurden die gleichen Volumina über insgesamt 80 Sekunden inklusive Spritzenwechsel von 9 Sekunden mit einer Geschwindigkeit von ca. 0,05 ml/s aspiriert. Eine noch geringere Aspirationsgeschwindigkeit erschien wegen der Gefahr von Gerinnungsaktivität im Mischblut nicht praktikabel.

Bei beiden Messungen wurde das Mischblut anschließend zur Vermeidung unnötig hoher Blutverluste über 30 Sekunden zurückgegeben. Um Blutablagerungen im Katheter zu verhindern wurde dieser zuletzt mit 0,6 ml physiologischer Kochsalzlösung über 6 Sekunden gespült. Die Dauer der Reinjektion des Mischblutes und der Kochsalzlösung ergab sich aus der Arbeit von Butt, der arterielle Blutdruckspitzen und dopplersonographisch Mikrobubbles als Zeichen eines retrograden Flusses in der Aorta descendens bei schnellerer Injektion sah [11]. Abbildung 8 gibt einen schematischen Überblick über die Blutentnahmemodi.

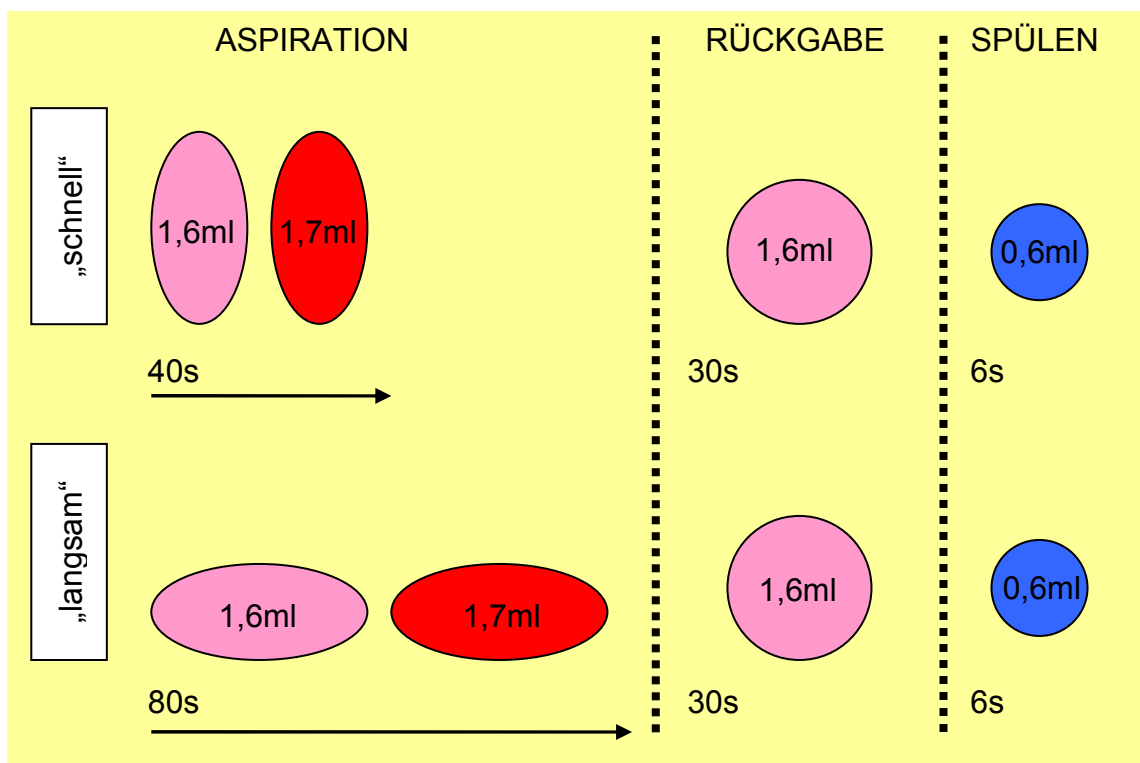


Abb. 8: Schema der Blutentnahme

Eine möglichst konstante Blutflussgeschwindigkeit während jeder Entnahme- und Reinjektionsphase wurde gewährleistet, indem ein Untersucher der die Prozedur durchführenden Kinderkrankenschwester mittels Stoppuhr die Flüssigkeitsmenge laut ansagte, die sich zum entsprechenden Zeitpunkt im Spritzenkolben befinden musste. Die Start- und Stopzeitpunkte der einzelnen Blutentnahmephasen und besonderer Ereignisse konnten durch einen weiteren Untersucher durch exaktes Beobachten der Bewegung im Spritzenkolben und des Kindes direkt am PC mit Hilfe vordefinierter Tasten möglichst verzögerungsfrei eingegeben werden.

Nach der Blutentnahme erfassten wir alle Daten für weitere 30 Minuten, mindestens aber bis Einflüsse notwendiger Manipulationen am Kind Artefakte erzeugten, die eine weitere Beurteilung unmöglich machten. Alle Maßnahmen und Besonderheiten im Verlauf der Datenerfassung wurden sorgfältig beobachtet und auf dem Statusbogen dokumentiert.

Die Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen vorgelegt und von dieser genehmigt. Nach Erläuterung der nicht-invasiven Überwachung der notwendigen Blutentnahme mittels NIRS wurde das Einverständnis der Eltern eingeholt.

Anlagen:

1. Anamnesebogen (zu jedem Kind erstellt)
2. Statusbogen (zu jeder Messung erstellt)



Anamnesebogen Vers991222

Datum: _____

Datei: 1.
2.
3.

Akten-Nr.: _____

Patient

Name: _____

w / m

geboren am: _____

Uhrzeit: _____

Einling / Mehrling: _____

SSW: _____ + ____d

ET: _____

Geburtsgewicht: _____g

KU: _____cm

Länge: _____cm

Mutter / Schwangerschaft

Tokolyse: _____

nein / ja

Celestanbehandlung: _____

nein / ja

vorzeitiger Blasensprung: _____

nein / ja

⇒ Zeitpunkt: _____

sonstiges: _____

Geburt

Modus: spontan ☐ / Sectio ☐

Grund für vorzeitige Entbindung: _____

APGAR: ____/____/____

Nabel pH (art.): _____

Surfactant im Kreissaal: _____

nein / ja

Intubation: _____

nein / ja

Klinik / Pädiater: _____

Aufnahme auf K1

RDS: _____ Grad

erste Temp.: _____ °C

erste. BGA: kap ☐ / art ☐ / ven ☐

Hb _____g/dl

HCO₃⁻ _____mmol/l

pH _____

SBC_c _____mmol/l

pCO₂ _____mmHg

ABE_c _____mmol/l

pO₂ _____mmHg

sO₂ _____%

1.-3. Tag: niedrigster pH: _____

höchster O₂-Bedarf: _____%

höchster pCO₂-Wert: _____mmHg

niedrigster pCO₂-Wert: _____mmHg

Medikamente:

☐ EK _____x

☐ Luminal _____

☐ Fentanyl _____

☐ Curosurf _____x

☐ sonstiges: _____

Statusbogen Vers991222

Datum:

Datei:

Schwester:

Name:

Untersucher:

Gewicht: _____g

☐ NAK seit dem ____ . ____ . ____

____ Uhr

☐ Spüllösung☐ Glc-Infusion☐ NVK seit dem ____ . ____ . ____

____ Uhr

Rö-Thorax → Katheterlage:

Th _____

Tiefe _____cm

akt. BGA: pHpCO₂ _____mmHgpO₂ _____mmHgHCO₃⁻ _____mmol/lSBC_c _____mmol/ltCO₂ _____Vol%ABE_c _____mmol/lSBE_c _____mmol/l

Hb _____g/dl

O₂-Hb _____%sO₂ _____%**BZ-BGA:** aktuell _____mg%1.nach [☐ kap ☐ art] _____mg%**Hb-BGA:** akt. s.o. 1.vor [☐ kap ☐ art] _____g/dl1.nach [☐ kap ☐ art] _____g/dl**aktuelle Temp.:** _____°C**Beatmung:** nein / ja

Einst1				Messw1			
TI	s	V _{insp}	l/min	Peak	mbar	MV	l/min
TE	s	V _{exp}	l/min	Mean	mbar	VT	ml
Fset	/min	P _{insp}	mbar	PEEP	mbar	Leck	%
I:E		PEEP	mbar	F _i O ₂	%	spont	%
F _i O ₂	%	Trig		f	/min		

aktueller Schädelsonobefund:☐ unauffällig☐ auffällig

⇒ Befund: _____

pDA: nein / ja / ?**Medikamente** (in den letzten 24 h; außer Antibiotika)☐ Luminal _____☐ Fentanyl _____☐ Curosurf _____☐ unter der Messung: _____☐ sonstige: _____**Bemerkungen:**

2.6 Datenauswertung und statistische Analyse

2.6.1 Fallzahlkalkulation

Der beim „schnellen“ Abnahmemodus zu erwartende Kurvenverlauf, insbesondere der durchschnittliche Abfall des O_2Hb , sowie dessen Schwankungsbreite, war uns aus der vorausgegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe bekannt. Im Vergleich beider Abnahmemodi miteinander postulierten wir eine Reduktion des geschwindigkeitsinduzierten Effektes bei den „langsamen“ Blutentnahmen um mindestens 50% als relevant. Diese Voraussetzungen ermöglichten eine Fallzahlkalkulation, die von Herrn Dipl.-Stat. Dr. Johannes Hüsing des Instituts für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Universität Duisburg-Essen durchgeführt wurde. Ausgehend von einem Signifikanzniveau von 5% ergab sich eine notwendige Mindestfallzahl von 36 Kindern.

2.6.2 Datenbearbeitung und Analyse

Um Artefakte zuverlässig visualisieren zu können, erstellten wir aus den vom NIRO-300 in halbsekündlichen Intervallen aufgezeichneten Datensätzen für die NIRS-Parameter ΔO_2Hb , ΔHHb inklusive dem vom Gerät ermittelten ΔtHb mittels Microsoft Excel® einen Graphen über den besonders interessanten Zeitraum von 2 Minuten vor Beginn der Blutentnahme bis zur 10. Minute des Nachlaufs. Die selben Daten stellten wir in einem zweiten Graphen gemeinsam mit den vom Überwachungsmonitor erfassten Vitalparametern (Herzfrequenz, arterielle Sauerstoffsättigung, $TcPO_2$, $TcPCO_2$ und mittlerer, invasiver Blutdruck) über einen längeren Zeitabschnitt von 10 Minuten vor Blutentnahmebeginn bis 30 Minuten nach Kochsalzspülung dar. Fehlerhafte Datenbereiche wurden anhand der Graphen erkannt, dokumentiert und aus dem ursprünglichen Datensatz entfernt (siehe Kapitel 3.1). Die auswertbaren Daten wurden zur statistischen Analyse mittels Microsoft Excel® wie im Folgenden beschrieben zusammengefasst:

Nach einem Vorlauf von mindestens 10 Minuten wurde ein Mittelwert der einzelnen Parameter über die letzten 2 Minuten (Ausgangswert) vor Messbeginn gebildet. Diesen Wert verwendeten wir als Referenzpunkt für die blutentnahmeinduzierten Änderungen.

Zur Beschreibung der einzelnen Blutentnahmephasen bildeten wir für jeden Patienten bei der „schnellen“ Blutentnahme über 40 Sekunden die Mittelwerte aller Parameter der letzten 10 Sekunden der Aspirationszeit, der letzten 10 Sekunden der Mischblutreinjektion und der gesamten 6 Sekunden der NaCl-Spülung. Bei der „langsamen“ Blutentnahme über 80 Sekunden wurden entsprechend die Mittelwerte über die letzten 20 Sekunden der Aspirationszeit ermittelt, da dem Frühgeborenen in diesem Zeitraum äquivalente Volumina im Vergleich zur „schnellen“ Aspiration entnommen worden waren. In den letzten 10 Sekunden wären sonst schon 12,5% mehr Blut zum ausgewerteten Zeitpunkt aspiriert worden. Für die Mischblutreinjektion und die NaCl-Spülung wurden Mittelwerte über die gleichen Zeitintervalle wie bei der „schnellen“ Blutentnahme ermittelt.

Im Nachlauf wurden Mittelwerte für alle Parameter über die ersten 30 Sekunden und 2 Minuten nach Abschluss des Blutentnahmemanövers, also im Anschluss an die Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung gebildet. Ferner erstellten wir Mittelwerte über 6 Perioden von je 5 Minuten Dauer und über 3 Perioden von je 10 Minuten bis zu einer halben Stunde nach Ende der Blutentnahme (siehe Abb. 9).

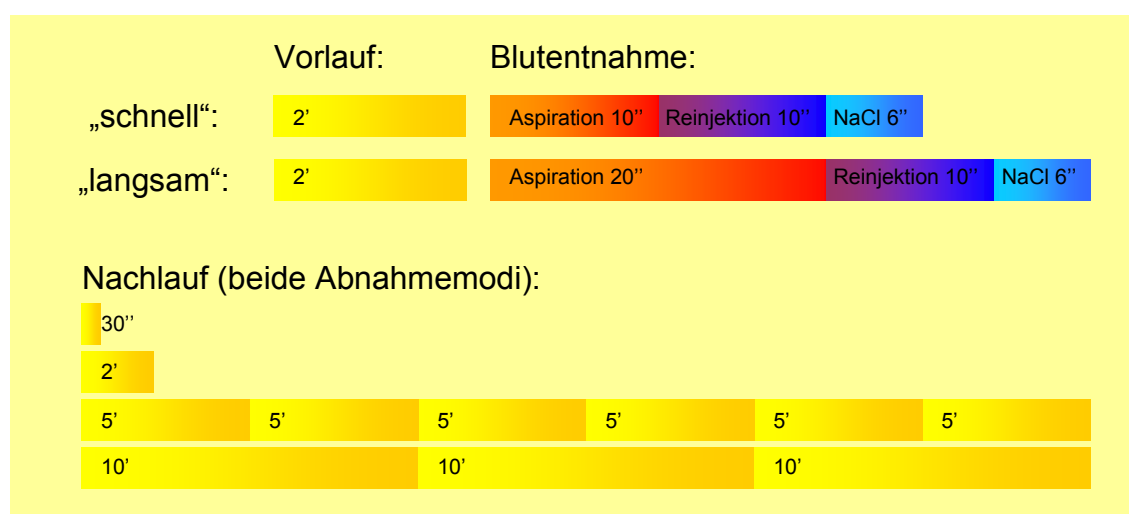


Abb. 9: Zur weiteren Analyse gemittelte Zeitabschnitte

Für den mittleren arteriellen Blutdruck konnten Berechnungen über entsprechende Zeiträume nur für den Vorlauf und den Nachlauf durchgeführt werden, da die Diskonnektion des NAK während der Blutentnahme eine gleichzeitige Blutdruckmessung nicht erlaubte.

Die auf diese Weise bestimmten Mittelwerte transferierten wir von Microsoft Excel® in das Statistikprogramm StatView® Version 4.01. Mit Hilfe dieses Programms leiteten wir für jede Messung die Werte für ΔHbD und ΔCBV aus den bearbeiteten NIRS-Parametern ($\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ und ΔHHb) ab. In die Berechnung des ΔCBV ging zusätzlich, entsprechend der unter 2.1.3 beschriebenen Formel, der aus der jeweiligen Blutentnahme bestimmte Hämoglobinwert ein.

Ob die Blutentnahmen aus dem NAK eine statistisch signifikante Veränderung verursachen, wurde durch Vergleich der erstellten Daten beider Abnahmemodi getrennt voneinander geprüft. Zunächst wendeten wir einen gepaarten T-Test für alle einzelnen Datensätze gegen die Ausgangswerte an. Danach bestimmten wir das Signifikanzniveau der während der Blutentnahme, der Blutrückgabe, der Spülung, der Perioden von 0-5 und 5-10 Minuten, sowie der Perioden von 10-20 und 20-30 Minuten, im Vergleich zu den Ausgangswerten festgestellten Veränderungen, indem wir eine Korrektur nach Bonferroni durchführten. Bei 7 Werten darf dabei der mit dem kleinsten p-Wert nicht größer als $\frac{1}{7}$ des entsprechend erreichten Signifikanzniveaus sein. Der Wert mit dem nächstniedrigen p-Wert darf $\frac{1}{6}$ des Signifikanzniveaus nicht überschreiten. Dieses Schema wird fortgesetzt, so dass erst der p-Wert des 7. Wertes dem Grenzwert des gepaarten T-Tests entspricht. Auf diese Weise wird die Aussagekraft der ermittelten signifikanten Daten noch unterstrichen.

Zusätzlich analysierten wir mittels ANOVA für wiederholte Messungen (SAS® 6.12) die Signifikanz der Unterschiede zwischen beiden Abnahmemodi.

Bei einem p-Wert $< 0,05$ wurde eine Signifikanz angenommen (in der Auswertung nach Bonferroni die Bruchteile, nach dem oben beschriebenen Schema). In den Abbildungen dieser Arbeit sind statistisch signifikante Unterschiede nach Bonferronikorrektur mit dem Symbol \star gekennzeichnet. Dabei entspricht \star einem p-Wert von $< 0,05$, $\star\star$ steht für einen p-Wert von $< 0,01$ und $\star\star\star$ für einen p-Wert von $< 0,001$.

3. Ergebnisse

3.1 Auswertbarkeit der erstellten Daten

Nach Möglichkeit wurde für jedes Kind ein Datensatz mit einer Messung am ersten und einer am zweiten Lebenstag erstellt. Bei 6 Patienten konnten nicht beide Datensätze erstellt werden. Im einzelnen waren das die „schnellen“ Messungen bei den Patienten 17, 19, 25 und 36 und bei den Patienten 3 und 41 die „langsamen“ Messungen. Dabei spielten der Zustand des Kindes, die zusätzliche Arbeitsbelastung des Pflegepersonals, technische Defekte und terminliche Probleme eine Rolle.

Die Erstellung eines Graphen für jeden Patienten mit den Messdaten für die NIRS Parameter O_2Hb , HHb und tHb diente neben der Veranschaulichung der Parameterverläufe der Kontrolle, ob Artefakte Einfluss auf die Messparameter gehabt haben könnten. Nach visueller Beurteilung der graphischen Darstellungen und Vergleich mit den dokumentierten Ereignissen wurden folgende Messungen aus der weiteren Analyse genommen:

- beide Messungen 1: Fehlerhafte Verkabelung an der Messeinheit
 - langsame Messung 17: NIRS-Sonde während der Blutentnahme verrutscht
 - langsame Messung 25: NIRS-Sonde während der Blutentnahme verrutscht
- Insgesamt konnten also 43 schnelle und 43 langsame Messungen und 40 gepaarte Datensätze der weiteren Analyse zugeführt werden.

Die übrigen Rohdaten wurden vor Eingang in die statistische Auswertung manuell auf fehlerhaft gemessene Monitor Parameter (in der Regel technische Fehlfunktionen) überprüft. Diese wurden entfernt. Die Datenabschnitte wurden außerdem von einzelnen Artefakten – im folgenden als „(teilweise)“ gekennzeichnet – bereinigt.

So konnten die Daten für den tissue oxygenation index (TOI) in den „schnellen“ Messungen 3, 5 (teilweise), 8, 13, 21, 29, 42 und in den „langsamen“ Messungen 18, 30, 40, 46 nicht ausgewertet werden.

Die transcutan gemessenen Parameter (PCO_2 und PO_2) mussten in den Messungen „schnell“: 10 (teilweise), 20, 22 (teilweise), 39, 40, 41 (teilweise),

42, 43, 44 (teilweise), 45 (teilweise), 46 und 47 und „langsam“: 15, 31 (teilweise), 37 (teilweise), 39, 40 (teilweise), 42, 43, 44 (teilweise), 45 (teilweise), 46, 47 aus der Wertung genommen werden.

Der Blutdruck wurde in folgenden Messungen nicht gewertet: „schnell“: 9 (teilweise), 26 und „langsam“: 29 (teilweise), 35, 36.

Die Sauerstoffsättigung konnte in den „schnellen“ Messungen 14, 42, 47 und den „langsamen“ Messungen 5, 29 (teilweise), 30 und die Herzfrequenz in der „schnellen“ Messung 16, 47 (teilweise) und der „langsamen“ Messung 2, 4 (teilweise) nicht ausgewertet werden.

Die Nachlaufphase wurde bei den Messungen, in denen die 30. Minute nicht erreicht wurde, so gekürzt, dass immer Mittelwerte über komplette 5 Minuten bzw. 10 Minuten ermittelt werden konnten.

Im Folgenden sind zwei der zur Auswertung erstellten Graphen exemplarisch dargestellt. Der erste Graph (Abb. 10) zeigt nur die NIRS-Parameter während einer Blutentnahme im Detail.

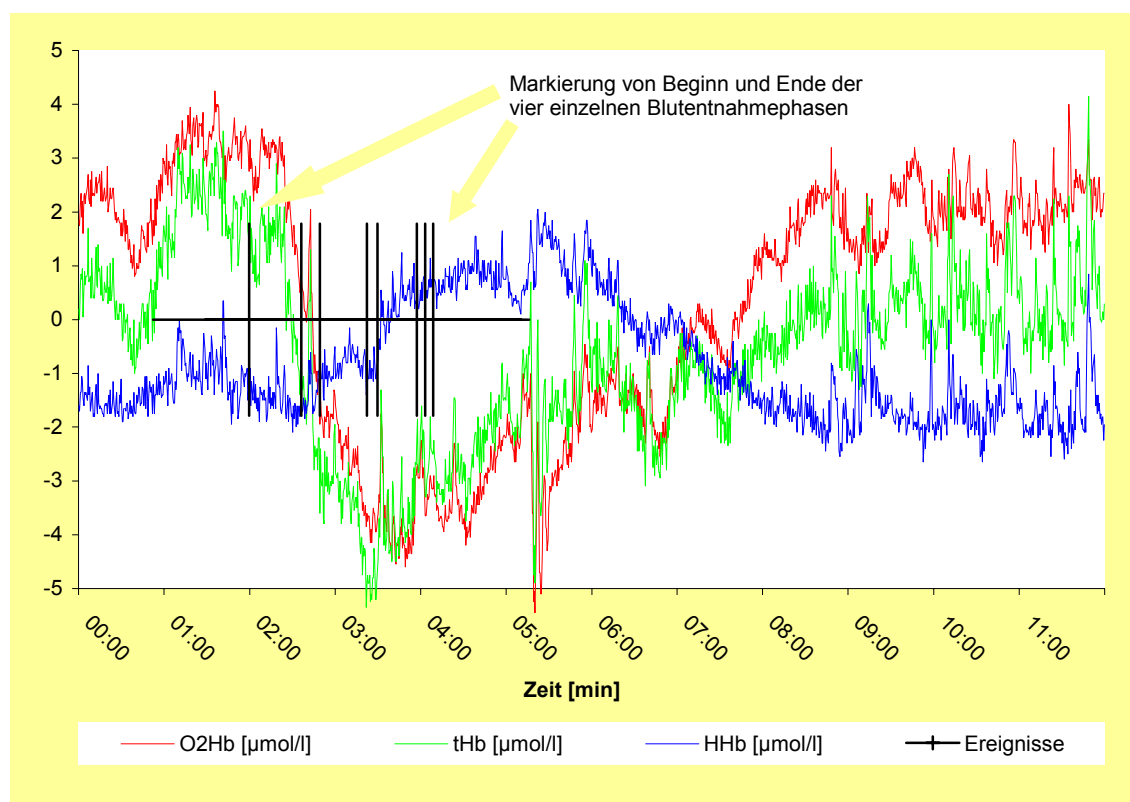


Abb. 10: Detaillierte Darstellung der NIRS-Parameter

Im Fall von Abbildung 10 war neben der Abnahme des O₂Hb und des tHb ein Anstieg des HHb zu beobachten. Der zweite Graph (Abb. 11) zeigt zusätzlich die Monitordaten in Zusammenschau über eine gesamte Messzeit.

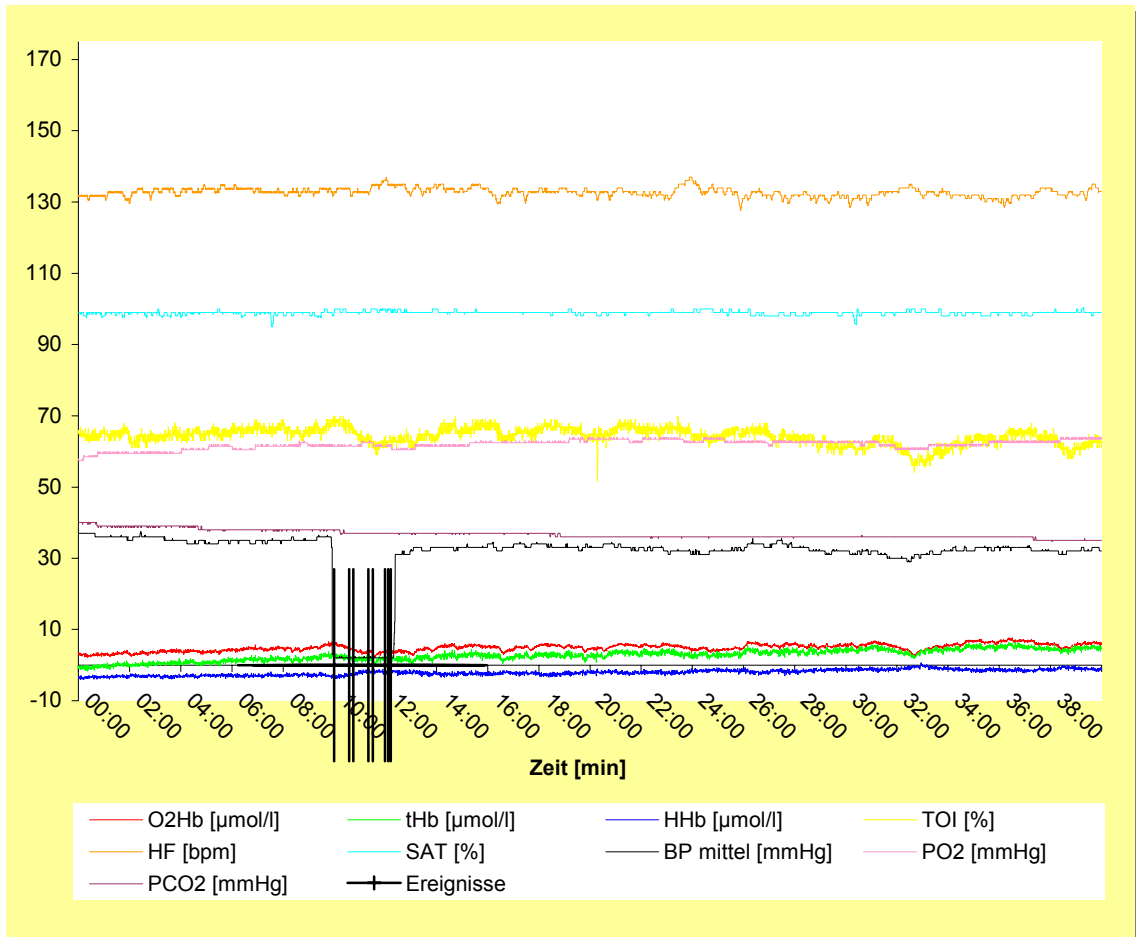


Abb. 11: Darstellung der NIRS-Parameter und Monitordaten über eine Messung

3.2 Vorgegebene Blutentnahmezeiten

Im Folgenden wird beschrieben, in wiefern die von uns im Vorfeld geplanten Blutentnahmezeiten eingehalten werden konnten.

3.2.1 „schnelle“ Blutentnahme

Bei der „schnellen“ Blutentnahme sollte die Aspirationsphase, wie im Studienprotokoll beschrieben, 40 Sekunden dauern. Zunächst war die Abnahme von 1,6 ml in 16 Sekunden, dann eine Pause zum Spritzenwechsel

von 9 Sekunden und zuletzt die Abnahme von weiteren 1,7 ml über 15 Sekunden vorgesehen. Tatsächlich dauerte der erste Teil der Aspiration im Durchschnitt 16,9 Sekunden (SD (Standardabweichung) 2,57 Sekunden), der Spritzenwechsel 9,9 Sekunden (SD 2,25 Sekunden) und der zweite Teil der Aspiration 16,6 Sekunden (SD 3,22 Sekunden). Insgesamt dauerte die Aspirationsphase durchschnittlich 43,4 Sekunden (SD 4,08 Sekunden). Die Rückgabe des Mischblutes erstreckte sich über im Mittel 29,2 Sekunden (SD 3,4 Sekunden). Geplant war eine Dauer von 30 Sekunden. Die Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung dauerte wie vorgegeben im Schnitt 6,0 Sekunden (SD 1,15 Sekunden).

3.2.2 „langsame“ Blutentnahme

Bei der „langsamen“ Blutentnahme sollte die Aspirationsphase insgesamt 80 Sekunden dauern. Für die erste Abnahme von 1,6 ml waren 37 Sekunden, für die Pause zum Wechsel der Spritzen, wie bei der „schnellen“ Blutentnahme 9 Sekunden und für die darauffolgende Abnahme von 1,7 ml 34 Sekunden vorgesehen. Tatsächlich dauerte der erste Teil der Aspiration im Durchschnitt 36,4 Sekunden (SD 2,41 Sekunden), der Spritzenwechsel 10,5 Sekunden (SD 2,16 Sekunden) und der zweite Teil der Aspiration 34,9 Sekunden (SD 1,2 Sekunden). Somit dauerte die gesamte Phase der Aspiration durchschnittlich 81,7 Sekunden (SD 3,4 Sekunden). Die Rückgabe des Mischblutes erstreckte sich über im Mittel 30,5 Sekunden (SD 3,23 Sekunden), bei einer geplanten Dauer von 30 Sekunden. Die Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung dauerte hier 6,1 Sekunden (SD 1,15 Sekunden)

3.2.3 Beurteilung

Insgesamt konnten also die vorgegebenen Zeiten gut eingehalten werden. Die ausführliche Tabelle 2 zeigt Details der ermittelten Blutentnahmedaten. Es zeigt sich, dass es sich bei den Minimal- und Maximalwerten um einzelne Ausreißer handelt.

Tabelle 2: Details der Blutentnahmezeiten (alle Angaben in [s])

Patient	„schnelle“ Blutentnahme					„langsame“ Blutentnahme				
	Aspiration			Rückgabe	Spülung	Aspiration			Rückgabe	Spülung
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	24	3	10	33,5	5,5	41,5	9	36	25,5	5,5
3	16	8	17	22	6,5	-	-	-	-	-
4	19,5	11	15,5	25,5	6,5	37,5	10	34,5	29,5	6,5
5	19	11,5	14,5	27,5	7	36,5	13	33	27,5	5,5
6	24,5	11	17,5	32	7	34	10,5	33,5	47	3
7	16,5	11	16	32,5	6	35,5	9,5	35	28,5	6
8	16	5,5	20,5	30	6,5	37	11	34,5	29,5	6
9	16	12,5	16	30	8,5	37	14	35,5	31	8
10	16	9,5	17	28,5	3,5	38	10	34	31,5	6,5
11	16	10,5	3,5	30	6	38,5	8,5	35,5	31,5	7
12	16	9,5	16,5	23	2,5	37	10	35,5	30	5,5
13	17	11,5	19	30	7	36,5	15,5	35	31,5	5,5
14	19	9,5	26	28,5	7	32,5	12	34,5	30	5,5
15	6	17,5	10,5	14	5,5	41,5	16,5	39	35	9,5
16	17,5	9	16,5	28	4	33,5	13,5	34	29	5,5
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	16,5	10	16,5	30,5	6	42,5	5	35	29	7
19	-	-	-	-	-	32,5	15	36,5	26,5	4
20	16,5	13	16,5	27	4,5	35,5	10,5	33,5	31	6,5
21	16	10,5	16	36	5,5	36,5	9,5	34,5	29,5	5
22	17	10	18	29	5,5	36,5	9,5	34,5	24,5	5
23	16	9,5	15,5	29	6	34,5	8,5	36,5	30,5	4
24	17,5	9	17	30,5	6	37	10	36	32,5	6
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	17,5	11,5	17	29	5,5	37	8,5	35,5	31	5
27	16	8,5	17	27,5	6	36,5	10,5	34,5	29,5	6
28	15	10	15,5	30	6	36,5	8,5	34,5	29,5	6,5
29	16	8,5	16,5	30,5	6,5	37	11	35	31	6
30	17	8,5	15	29	5,5	35,5	9,5	34,5	30	5,5
31	17	9,5	18,5	30	5,5	37	10	34	32	7,5
32	16	9,5	16	28,5	5	39,5	11	34,5	31	6
33	17	9,5	15,5	30,5	6	37,5	10	34,5	29	5,5
34	19,5	5	22	30,5	7,5	37	11,5	34	31,5	5,5
35	15,5	9,5	16	26,5	5,5	38	9,5	34	31	5,5
36	-	-	-	-	-	37	10,5	34,5	30	5,5
37	16	9	18	32	7	39	8,5	35	31,5	7,5
38	17	10	17	29,5	6	35,5	6	37,5	29,5	6
39	17	10	15,5	28,5	7,5	35	10,5	34,5	32	7,5
40	16,5	9,5	15,5	30	6,5	35,5	9,5	35	31,5	7
41	17	10,5	16,5	31	6	-	-	-	-	-
42	16	13,5	18	31	6,5	32,5	10,5	35,5	29	7
43	19,5	10	17,5	31,5	6	31,5	10	34	29	7,5
44	15,5	11,5	20	29	7	33,5	10,5	34	28,5	7,5
45	16	9,5	18	31	9	35,5	10,5	33,5	28	5,5
46	17	11,5	17,5	31,5	5,5	36	10	33	31,5	6
47	18	8,5	17	29	5,5	32	12	35	31,5	6
48	17,5	11	18	31	5,5	37,5	10	37,5	33,5	6
Mittelwert	16,9	9,9	16,6	29,2	6,0	36,4	10,5	34,9	30,5	6,1
SD	2,57	2,25	3,22	3,40	1,15	2,41	2,16	1,2	3,23	1,15
Min	6	3	3,5	14	2,5	31,5	5	33	24,5	3
Max	24,5	17,5	26	36	9	42,5	16,5	39	47	9,5
Median	16,5	10	16,5	30	6	36,5	10	34,5	30	6

3.3 NIRS Parameter

An dieser Stelle werden die Ergebnisse des Vergleiches der mittels NIRS gemessenen Parameter (O_2Hb , HHb , tHb , TOI , CBV und HbD) zum Ausgangsniveau jeweils für die „schnellen“ und die „langsamen“ Blutentnahmen sowie die Resultate des Vergleiches zwischen beiden Abnahmemodi vorgestellt. Die für jeden Zeitpunkt errechneten Mittelwerte, sowie dazugehörige statistische Daten können den Tabellen entnommen werden. Jeweils in der letzten Spalte werden die p-Werte vor Korrektur nach Bonferroni aufgeführt. Die sieben Zeitabschnitte, deren Signifikanzniveau nach Bonferroni korrigiert wurde (siehe Abschnitt 2.6.2), sind in den Tabellen farbig unterlegt. Die Graphen dienen der Veranschaulichung der Ergebnisse. Das Symbol ★ kennzeichnet statistische Signifikanz nach Bonferronikorrektur. ★ bedeutet eine Signifikanz von $p < 0,05$, ★★ von $p < 0,01$ und ★★★ von $p < 0,001$.

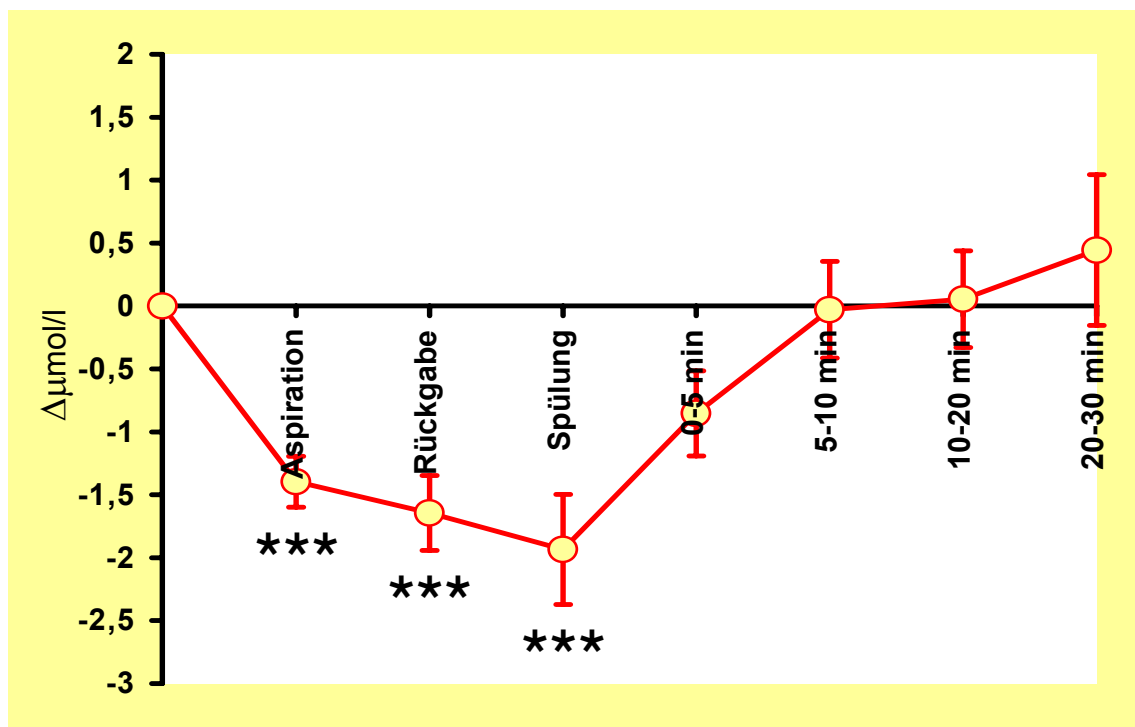
3.3.1 Oxygeniertes Hämoglobin (O_2Hb)

„schnelle“ Blutentnahme:

Während der Aspirationsphase war ein signifikanter Abfall ($p < 0,001$) des O_2Hb im Vergleich zum Ausgangswert zu beobachten. Auch zum Zeitpunkt der Reinjektion des Mischblutes und während der Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung lag das O_2Hb noch signifikant ($p < 0,001$) unter dem Ausgangsniveau. Im weiteren Verlauf zeigten sich keine signifikanten Änderungen im Vergleich zur Ausgangskonzentration des O_2Hb mehr.

Tabelle 3: Verlauf des O₂Hb bei schneller Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [μmol/l]	Standard- abweichung [μmol/l]	Standard- fehler [μmol/l]	Minimum [μmol/l]	Maximum [μmol/l]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Aspiration	-1,396	1,326	0,202	1,800	-5,590	43	p < 0,0001
Blutrückgabe	-1,645	1,949	0,297	3,400	-9,010	43	p < 0,0001
NaCl-Spülung	-1,934	2,868	0,437	3,730	-14,700	43	p < 0,0001
0-5 min	-0,853	2,173	0,339	-8,560	4,780	41	p = 0,0161
5-10 min	-0,029	2,398	0,384	-5,000	5,800	39	p = 0,9408
10-15 min	-0,218	2,317	0,381	-6,830	4,810	37	p = 0,5709
15-20 min	0,298	2,352	0,398	-4,000	5,820	35	p = 0,4586
20-25 min	0,346	3,351	0,575	-8,500	7,500	34	p = 0,5507
25-30 min	0,558	3,436	0,607	-4,960	8,230	32	p = 0,3650
0-10 min	-0,429	2,172	0,348	-5,730	5,210	39	p = 0,2251
10-20 min	0,055	2,273	0,384	-5,410	5,310	35	p = 0,8861
20-30 min	0,445	3,390	0,599	-6,360	7,850	32	p = 0,4633

Abb. 12: O₂Hb bei schneller Aspiration

„langsame“ Blutentnahme:

Auch während der langsamen Blutentnahme war während der Aspirationsphase, der Rückgabe des Mischblutes und der Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung ein signifikanter Abfall ($p < 0,001$) des O₂Hb in Bezug zum Ausgangswert zu beobachten.

Tabelle 4: Verlauf des O₂Hb bei langsamer Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [μmol/l]	Standard- abweichung [μmol/l]	Standard- fehler [μmol/l]	Minimum [μmol/l]	Maximum [μmol/l]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Aspiration	-0,929	1,227	0,187	-5,370	2,050	43	$p < 0,0001$
Blutrückgabe	-1,347	1,539	0,235	-6,580	2,360	43	$p < 0,0001$
NaCl-Spülung	-1,431	1,819	0,277	-5,890	2,760	43	$p < 0,0001$
0-5 min	-0,680	1,933	0,298	-8,130	4,980	42	$p = 0,0278$
5-10 min	-0,225	2,243	0,346	-6,020	5,890	42	$p = 0,5192$
10-15 min	-0,238	2,594	0,41	-5,850	6,720	40	$p = 0,5659$
15-20 min	0,040	2,867	0,448	-7,030	6,060	41	$p = 0,9301$
20-25 min	0,444	2,889	0,463	-5,840	6,460	39	$p = 0,3431$
25-30 min	0,869	2,989	0,491	-5,370	7,150	37	$p = 0,0855$
0-10 min	-0,454	1,932	0,298	-6,150	5,440	42	$p = 0,1358$
10-20 min	-0,091	2,655	0,415	-5,610	5,340	41	$p = 0,8270$
20-30 min	0,742	2,896	0,476	-5,460	6,810	37	$p = 0,1279$

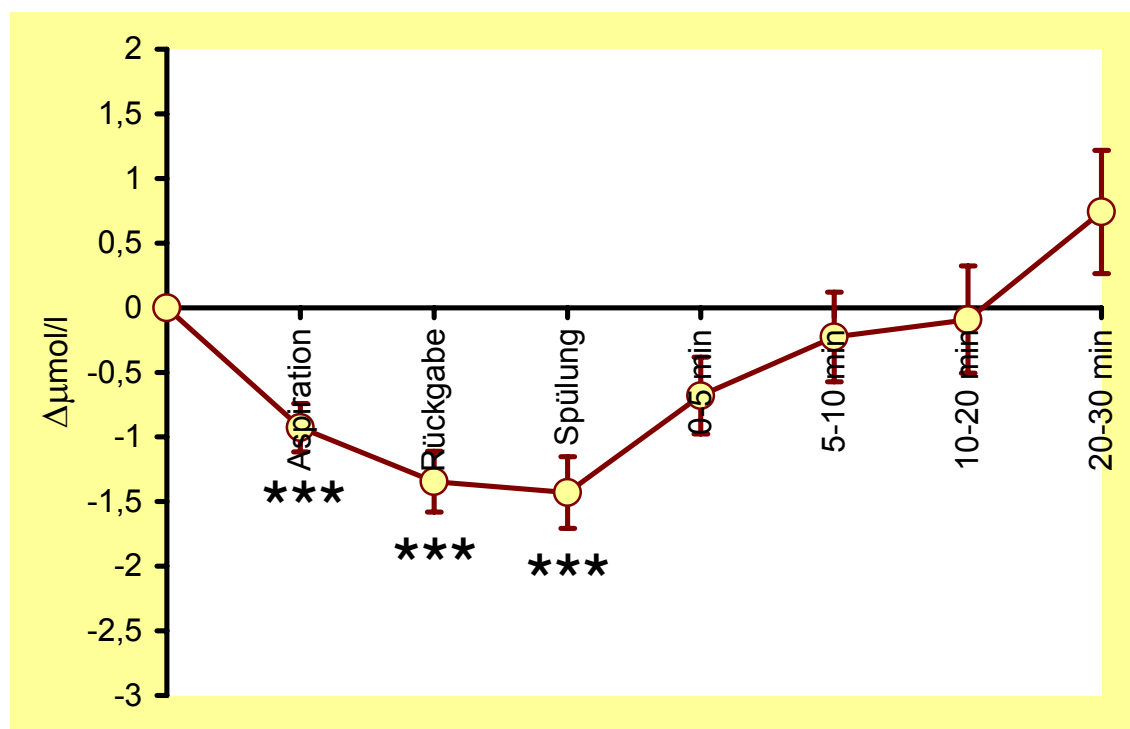


Abb. 13: O₂Hb bei langsamer Aspiration

Vergleich:

Im Vergleich zwischen den „schnellen“ und den „langsamen“ Blutentnahmemanövern war während der Aspiration im gepaarten T-Test mit einem p-Wert von 0,045 tendenziell eine signifikante Differenz des O₂Hb-Abfalls festzustellen. Nach Bonferroni korrigiert, war in der Gegenüberstellung beider Abnahmemodi jedoch zu keinem Zeitpunkt eine signifikant unterschiedliche Konzentration an O₂Hb zu beobachten.

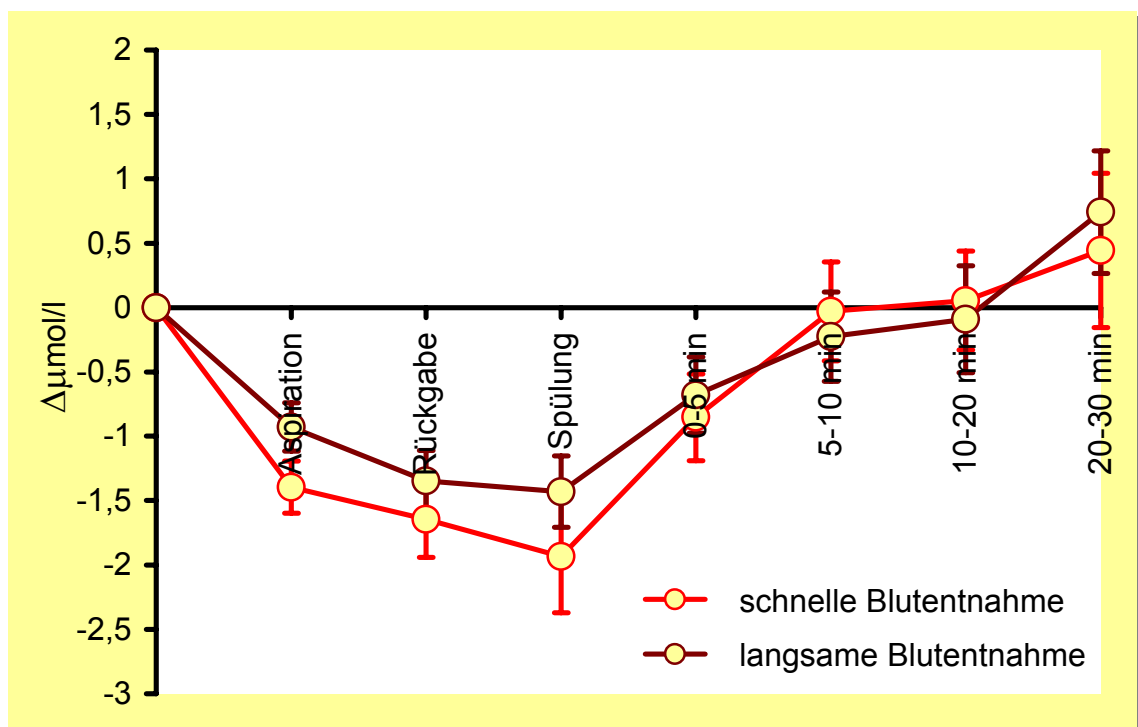


Abb. 14: O₂Hb beider Abnahmemodi im Vergleich

3.3.2 Desoxygeniertes Hämoglobin (HHb)

„schnelle“ Blutentnahme:

Das HHb zeigte keine signifikanten Änderungen während der „schnellen“ Blutentnahme.

Tabelle 5: Verlauf des HHb bei schneller Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [$\mu\text{mol/l}$]	Standard- abweichung [$\mu\text{mol/l}$]	Standard- fehler [$\mu\text{mol/l}$]	Minimum [$\mu\text{mol/l}$]	Maximum [$\mu\text{mol/l}$]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Aspiration	0,165	0,811	0,124	-3,060	2,750	43	p = 0,1904
Blutrückgabe	0,28	1,088	0,166	-3,940	3,020	43	p = 0,0987
NaCl-Spülung	0,284	1,074	0,164	-4,130	2,250	43	p = 0,0905
0-5 min	0,011	0,848	0,134	-2,130	1,760	40	p = 0,9321
5-10 min	0,05	1,580	0,253	-7,170	3,350	39	p = 0,8444
10-15 min	0,557	1,076	0,177	-1,340	4,440	37	p = 0,0033
15-20 min	0,48	1,333	0,225	-2,250	3,900	35	p = 0,0404
20-25 min	0,452	1,371	0,235	-2,270	4,630	34	p = 0,0632
25-30 min	0,641	1,640	0,29	-2,730	5,520	32	p = 0,0345
0-10 min	0,034	1,056	0,169	-3,910	2,270	39	p = 0,8424
10-20 min	0,461	1,026	0,173	-1,160	3,090	35	p = 0,0118
20-30 min	0,583	1,493	0,264	-2,500	5,080	32	p = 0,0346

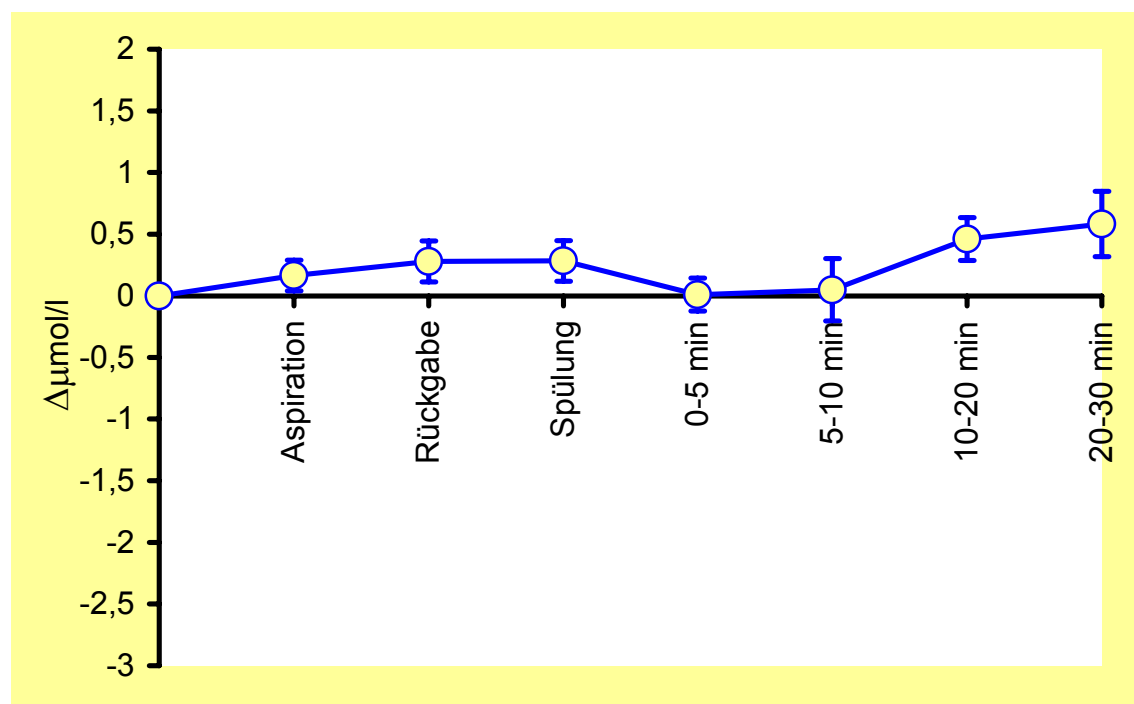


Abb. 15: HHb bei schneller Aspiration

„langsame“ Blutentnahme:

Während der „langsamen“ Blutentnahme und im Anschluss daran zeigte das HHb keine signifikanten Änderungen.

Tabelle 6: Verlauf des HHb bei langsamer Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [$\mu\text{mol/l}$]	Standard- abweichung [$\mu\text{mol/l}$]	Standard- fehler [$\mu\text{mol/l}$]	Minimum [$\mu\text{mol/l}$]	Maximum [$\mu\text{mol/l}$]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Aspiration	0,03	0,813	0,124	-2,870	1,400	43	p = 0,8070
Blutrückgabe	0,133	1,066	0,163	-3,740	2,280	43	p = 0,4177
NaCl-Spülung	0,218	1,058	0,161	-3,600	2,070	43	p = 0,1845
0-5 min	-0,195	1,432	0,221	-6,700	1,750	42	p = 0,3826
5-10 min	-0,055	1,446	0,223	-3,560	3,470	42	p = 0,8073
10-15 min	0,382	1,914	0,303	-3,700	5,670	40	p = 0,2146
15-20 min	0,161	1,769	0,276	-3,930	3,450	41	p = 0,5623
20-25 min	0,235	1,630	0,261	-3,730	2,830	39	p = 0,3740
25-30 min	-0,017	1,699	0,279	-4,260	3,110	37	p = 0,9517
0-10 min	-0,124	1,224	0,189	-3,030	2,370	42	p = 0,5165
10-20 min	0,274	1,677	0,262	-3,820	3,750	41	p = 0,3014
20-30 min	0,118	1,656	0,272	-3,990	2,970	37	p = 0,6671

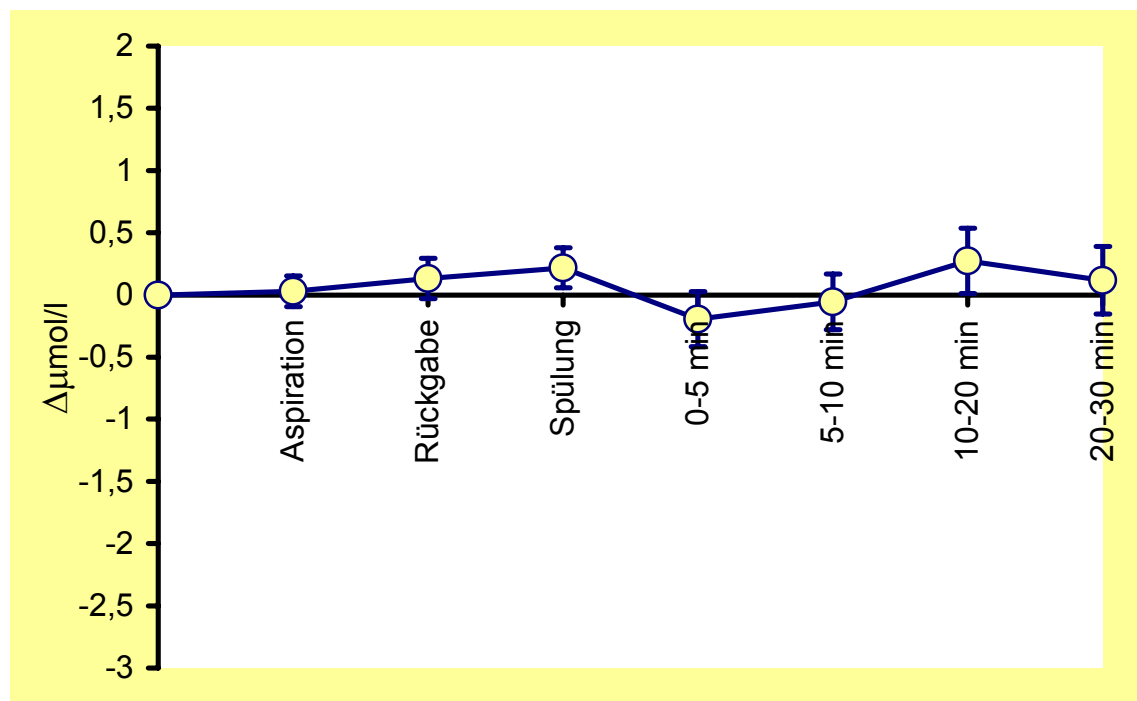


Abb. 16: HHb bei langsamer Aspiration

Vergleich:

Im Vergleich der „schnellen“ zur „langsamen“ Blutentnahme war keine signifikante Differenz des HHb zu beobachten.

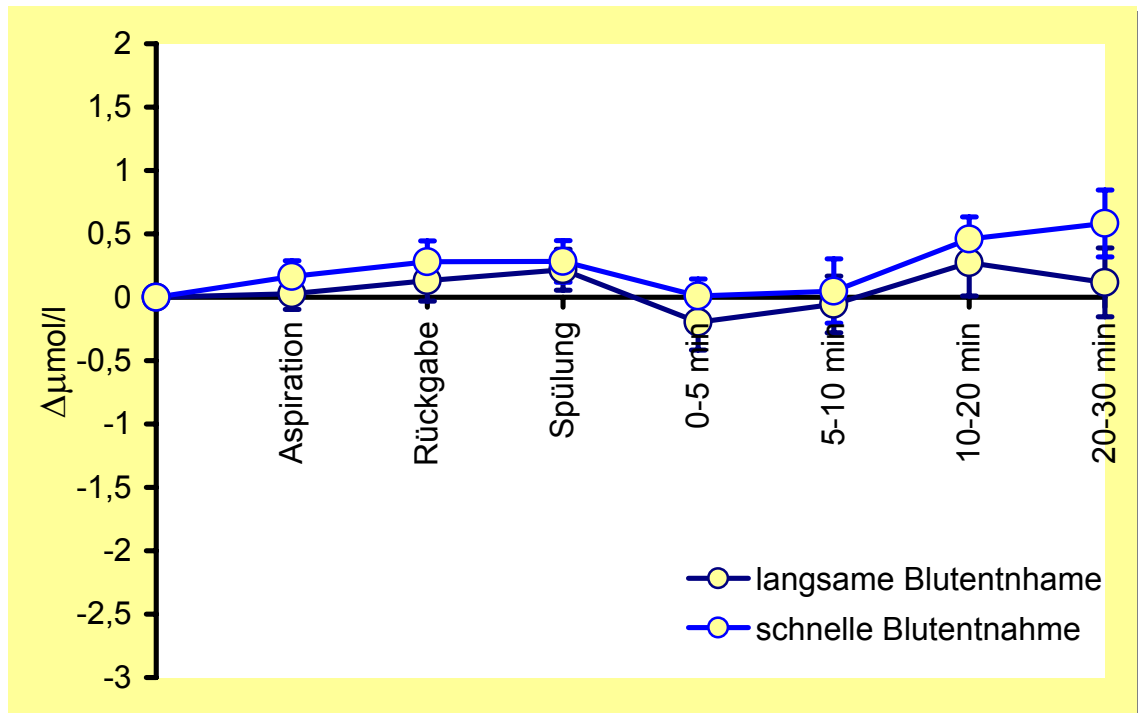


Abb. 17: HHb beider Abnahmemodi im Vergleich

3.3.3 Gesamthämoglobin (tHb)

„schnelle“ Blutentnahme:

Bei der „schnellen“ Aspiration und der Blutrückgabe zeigte sich eine signifikante Reduktion ($p < 0,001$) des Gesamthämoglobins im Vergleich zum Ausgangswert. Bis 5 Minuten im Anschluss an die Blutentnahmeprozedur zeigte sich ein signifikanter Abfall des tHb. Dabei lag das Signifikanzniveau nach Bonferronikorrektur zum Zeitpunkt der Kochsalzspülung noch bei $p < 0,01$, in den ersten 5 Minuten danach bei $p < 0,05$.

Tabelle 7: Verlauf des tHb bei schneller Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [$\mu\text{mol/l}$]	Standard- abweichung [$\mu\text{mol/l}$]	Standard- fehler [$\mu\text{mol/l}$]	Minimum [$\mu\text{mol/l}$]	Maximum [$\mu\text{mol/l}$]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Aspiration	-1,225	1,651	0,252	-8,630	0,900	43	$p < 0,0001$
Blutrückgabe	-1,364	2,289	0,349	-12,910	1,760	43	$p = 0,0003$
NaCl-Spülung	-1,643	2,997	0,457	-13,000	2,100	43	$p = 0,0008$
0-5 min	-0,88	2,087	0,326	-7,600	3,010	41	$p = 0,0102$
5-10 min	0,016	1,903	0,305	-5,030	4,320	39	$p = 0,9593$
10-15 min	0,335	2,093	0,344	-6,150	3,900	37	$p = 0,3374$
15-20 min	0,779	2,140	0,362	-3,690	4,460	35	$p = 0,0384$
20-25 min	0,796	2,933	0,503	-5,270	6,770	34	$p = 0,1233$
25-30 min	1,198	2,987	0,528	-3,610	8,120	32	$p = 0,0304$
0-10 min	-0,399	1,854	0,297	-5,950	3,550	39	$p = 0,1866$
10-20 min	0,515	2,024	0,342	-4,920	4,180	35	$p = 0,1414$
20-30 min	1,026	2,941	0,52	-3,250	7,320	32	$p = 0,0575$

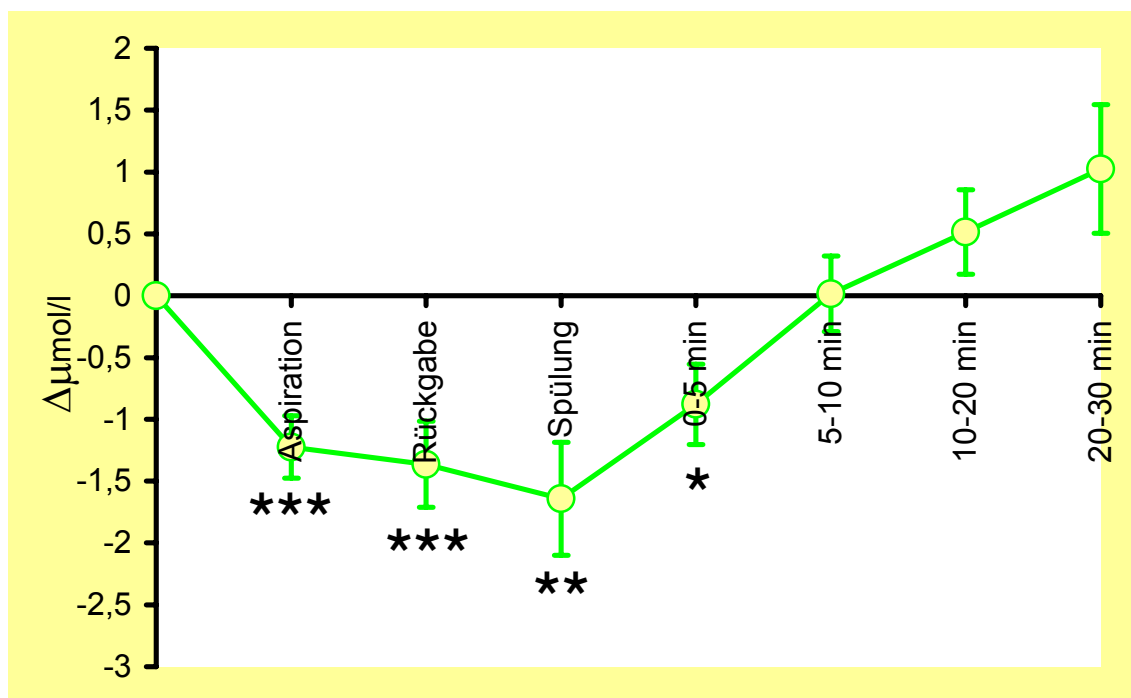


Abb. 18: tHb bei schneller Aspiration

„langsame“ Blutentnahme:

Zum Zeitpunkt der „langsamen“ Aspiration, der Blutrückgabe und der Kochsalzspülung war eine signifikante Reduktion ($p < 0,001$) des Gesamthämoglobins nachweisbar. Im weiteren Verlauf war keine signifikante Änderung des tHb mehr festzustellen.

Tabelle 8: Verlauf des tHb bei langsamer Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [$\mu\text{mol/l}$]	Standard- abweichung [$\mu\text{mol/l}$]	Standard- fehler [$\mu\text{mol/l}$]	Minimum [$\mu\text{mol/l}$]	Maximum [$\mu\text{mol/l}$]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Aspiration	-0,889	1,389	0,212	-6,600	1,520	43	$p = 0,0001$
Blutrückgabe	-1,347	1,539	0,235	-6,580	2,360	43	$p < 0,0001$
NaCl-Spülung	-1,212	1,887	0,288	-8,620	2,350	43	$p = 0,0001$
0-5 min	-0,871	2,724	0,42	-14,830	3,490	42	$p = 0,0446$
5-10 min	-0,275	2,163	0,334	-6,200	4,230	42	$p = 0,4144$
10-15 min	0,147	2,286	0,361	-6,200	3,940	40	$p = 0,6869$
15-20 min	0,201	2,709	0,423	-6,610	5,380	41	$p = 0,6374$
20-25 min	0,673	2,539	0,407	-4,790	5,510	39	$p = 0,1061$
25-30 min	0,845	2,852	0,469	-5,260	6,180	37	$p = 0,0798$
0-10 min	-0,573	2,227	0,344	-9,180	3,510	42	$p = 0,1030$
10-20 min	0,184	2,282	0,356	-5,840	4,390	41	$p = 0,6082$
20-30 min	0,855	2,604	0,428	-4,930	5,840	37	$p = 0,0535$

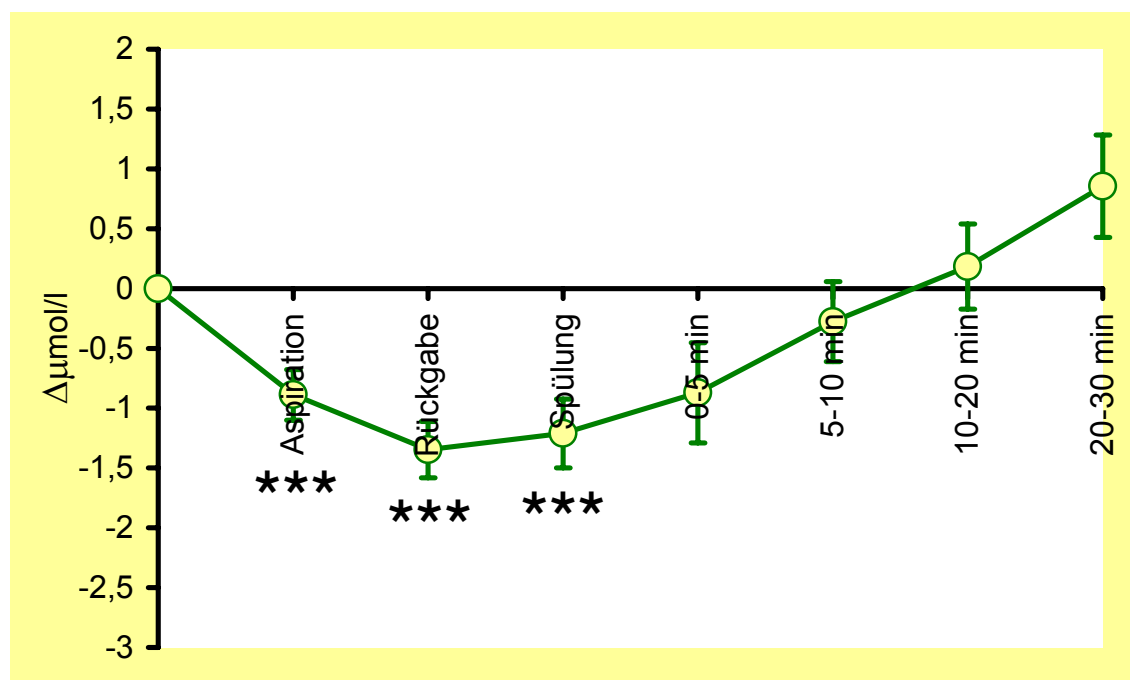


Abb. 19: tHb bei langsamer Aspiration

Vergleich:

Im Vergleich beider Blutentnahmemodi waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

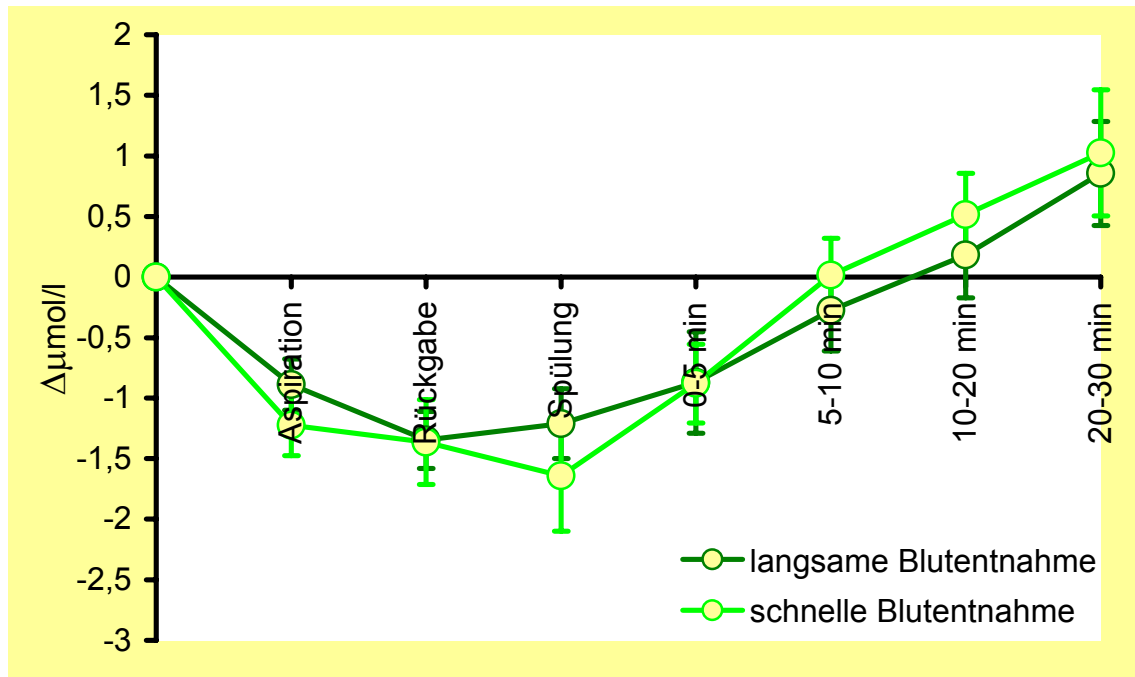


Abb. 20: tHb beider Abnahmemodi im Vergleich

3.3.4 Zerebrales Blutvolumen (CBV)

„schnelle“ Blutentnahme:

Das zerebrale Blutvolumen nahm während der Aspirationsphase signifikant ab ($p < 0,001$). Mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ blieb diese Abnahme auch zum Zeitpunkt der Injektion des Mischblutes und während der Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung nachweisbar. Im Anschluss an die Blutentnahme waren, korrigiert nach Bonferroni, keine signifikanten Änderungen im Vergleich zum Ausgangswert mehr festzustellen.

Tabelle 9: Verlauf des CBV bei schneller Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [ml/100g]	Standard- abweichung [ml/100g]	Standard- fehler [ml/100g]	Minimum [ml/100g]	Maximum [ml/100g]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Aspiration	-0,074	0,106	0,016	-0,569	0,051	43	$p < 0,0001$
Blutrückgabe	-0,084	0,146	0,022	-0,851	0,088	43	$p = 0,0006$
NaCl-Spülung	-0,103	0,202	0,031	-0,941	0,105	43	$p = 0,0018$
0-5 min	-0,054	0,137	0,021	-0,55	0,221	41	$p = 0,0150$
5-10 min	-0,000	0,115	0,018	-0,312	0,286	39	$p = 0,9933$
10-15 min	0,019	0,121	0,02	-0,367	0,208	37	$p = 0,3516$
15-20 min	0,044	0,121	0,02	-0,22	0,246	35	$p = 0,0379$
20-25 min	0,041	0,167	0,029	-0,347	0,352	34	$p = 0,1608$
25-30 min	0,063	0,169	0,03	-0,261	0,433	32	$p = 0,0426$
0-10 min	-0,025	0,118	0,019	-0,431	0,261	39	$p = 0,1923$
10-20 min	0,029	0,115	0,019	-0,294	0,227	35	$p = 0,1419$
20-30 min	0,054	0,166	0,029	-0,217	0,39	32	$p = 0,0774$

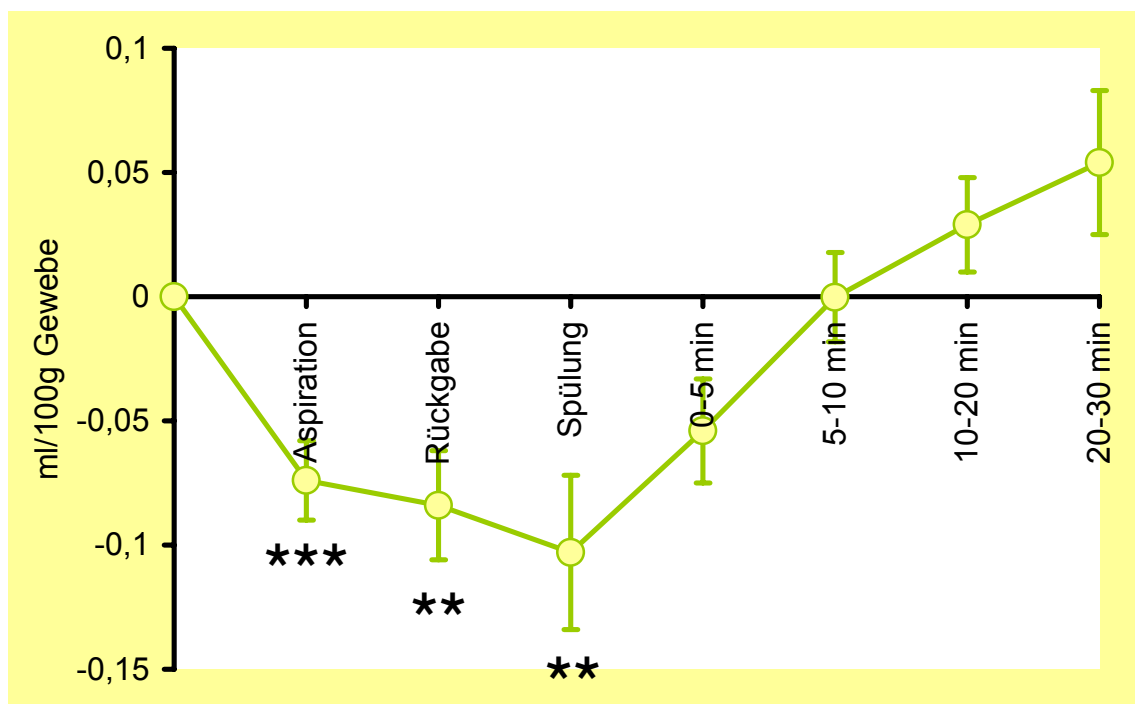


Abb. 21: CBV bei schneller Aspiration

„langsame“ Blutentnahme:

Eine signifikante Abnahme ($p < 0,001$) des CBV konnte während der Aspiration, der Mischblutgabe und der Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung nachgewiesen werden.

Tabelle 10: Verlauf des CBV bei langsamer Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [ml/100g]	Standard- abweichung [ml/100g]	Standard- fehler [ml/100g]	Minimum [ml/100g]	Maximum [ml/100g]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Aspiration	-0,053	0,083	0,013	-0,394	0,087	43	$p = 0,0001$
Blutrückgabe	-0,079	0,093	0,014	-0,38	0,135	43	$p < 0,0001$
NaCl-Spülung	-0,071	0,114	0,017	-0,515	0,144	43	$p = 0,0002$
0-5 min	-0,053	0,162	0,025	-0,886	0,199	42	$p = 0,0415$
5-10 min	-0,019	0,128	0,02	-0,378	0,21	42	$p = 0,3282$
10-15 min	0,005	0,133	0,021	-0,386	0,235	40	$p = 0,7917$
15-20 min	0,008	0,16	0,025	-0,395	0,259	41	$p = 0,7394$
20-25 min	0,038	0,154	0,025	-0,295	0,363	39	$p = 0,1291$
25-30 min	0,048	0,175	0,029	-0,365	0,407	37	$p = 0,1012$
0-10 min	-0,036	0,132	0,02	-0,548	0,2	42	$p = 0,0840$
10-20 min	0,007	0,133	0,021	-0,363	0,211	41	$p = 0,7126$
20-30 min	0,049	0,159	0,026	-0,33	0,385	37	$p = 0,0709$

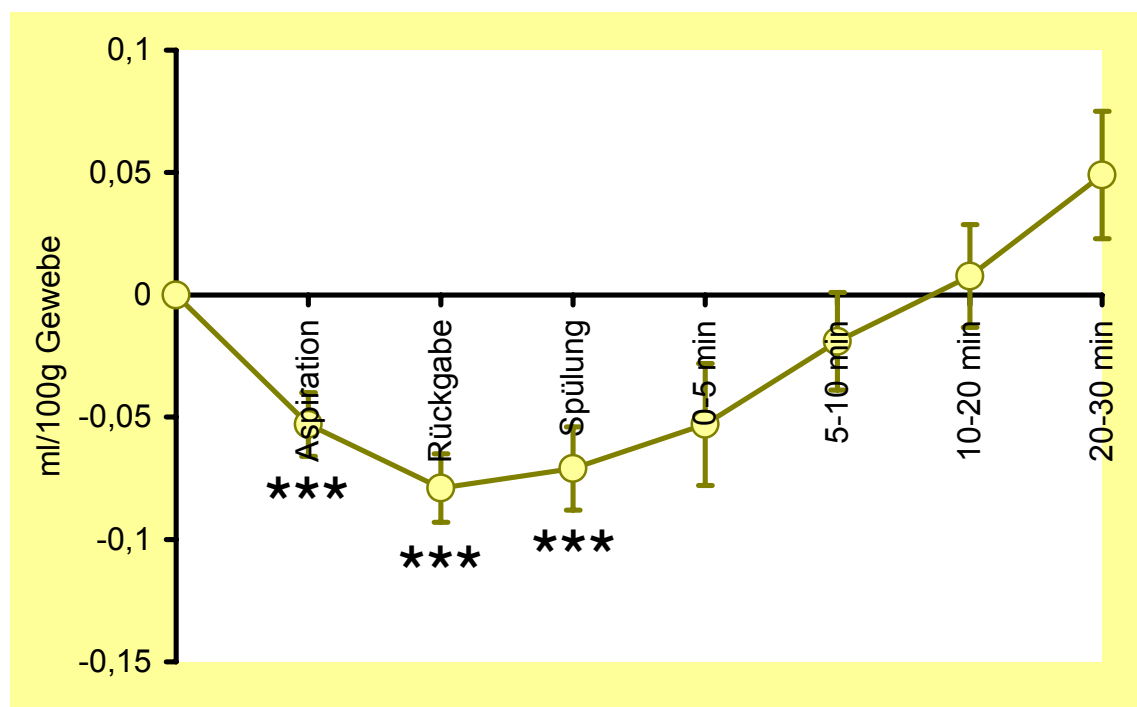


Abb. 22: CBV bei langsamer Aspiration

Vergleich:

Es war kein signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen beiden Blutentnahmemodi feststellbar.

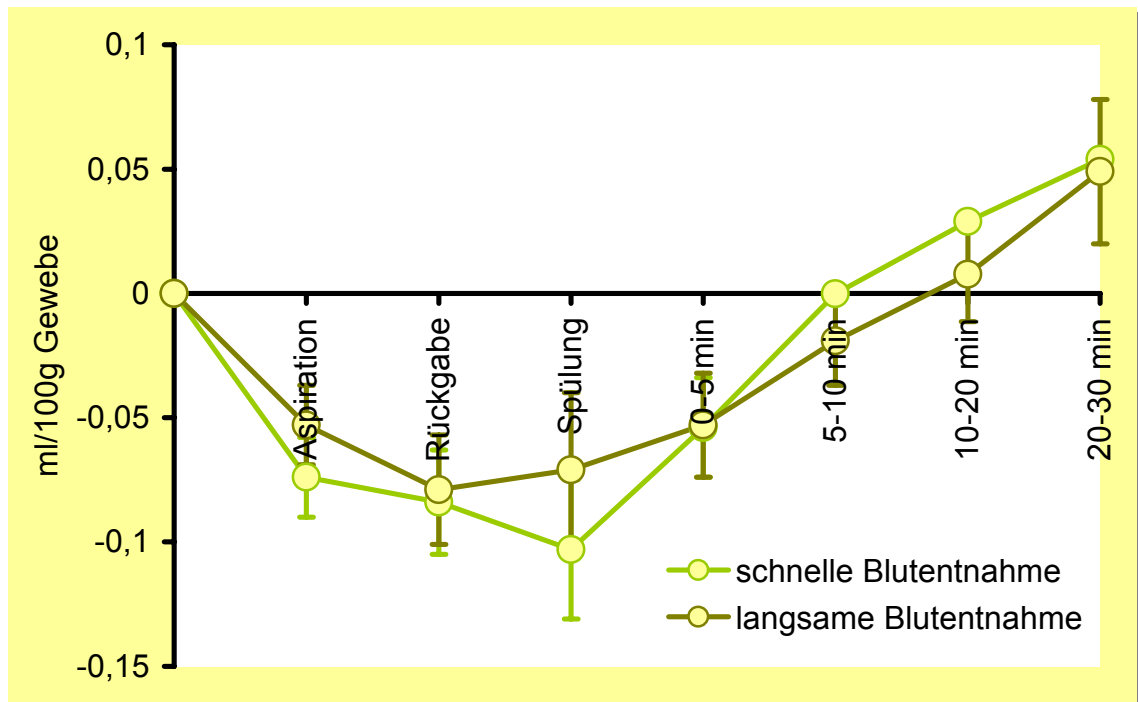


Abb. 23: CBV beider Abnahmemodi im Vergleich

3.3.5 Hämoglobindifferenz (HbD)

„schnelle“ Blutentnahme:

Von der Aspiration bis zur Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung konnte eine signifikante Reduktion des HbD (jeweils $p < 0,001$) festgestellt werden.

Tabelle 11: Verlauf der HbD bei schneller Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [$\mu\text{mol/l}$]	Standard- abweichung [$\mu\text{mol/l}$]	Standard- fehler [$\mu\text{mol/l}$]	Minimum [$\mu\text{mol/l}$]	Maximum [$\mu\text{mol/l}$]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Aspiration	-1,560	1,454	0,222	-5,810	3,210	43	$p < 0,0001$
Blutrückgabe	-1,925	2,165	0,33	-6,050	5,030	43	$p < 0,0001$
NaCl-Spülung	-2,218	3,119	0,476	-16,350	5,370	43	$p < 0,0001$
0-5 min	-0,842	2,595	0,41	-9,510	6,510	40	$p = 0,0469$
5-10 min	-0,079	3,585	0,574	-5,990	11,760	39	$p = 0,8916$
10-15 min	-0,775	2,944	0,484	-7,500	5,710	37	$p = 0,1183$
15-20 min	-0,182	3,168	0,535	-7,610	7,220	35	$p = 0,7360$
20-25 min	-0,106	4,196	0,72	-11,700	8,550	34	$p = 0,8842$
25-30 min	-0,083	4,476	0,791	-10,480	8,340	32	$p = 0,9173$
0-10 min	-0,463	2,866	0,459	-5,840	6,890	39	$p = 0,3196$
10-20 min	-0,114	3,969	0,671	-10,710	8,950	35	$p = 0,8661$
20-30 min	-0,138	4,331	0,766	-10,080	8,370	32	$p = 0,8577$

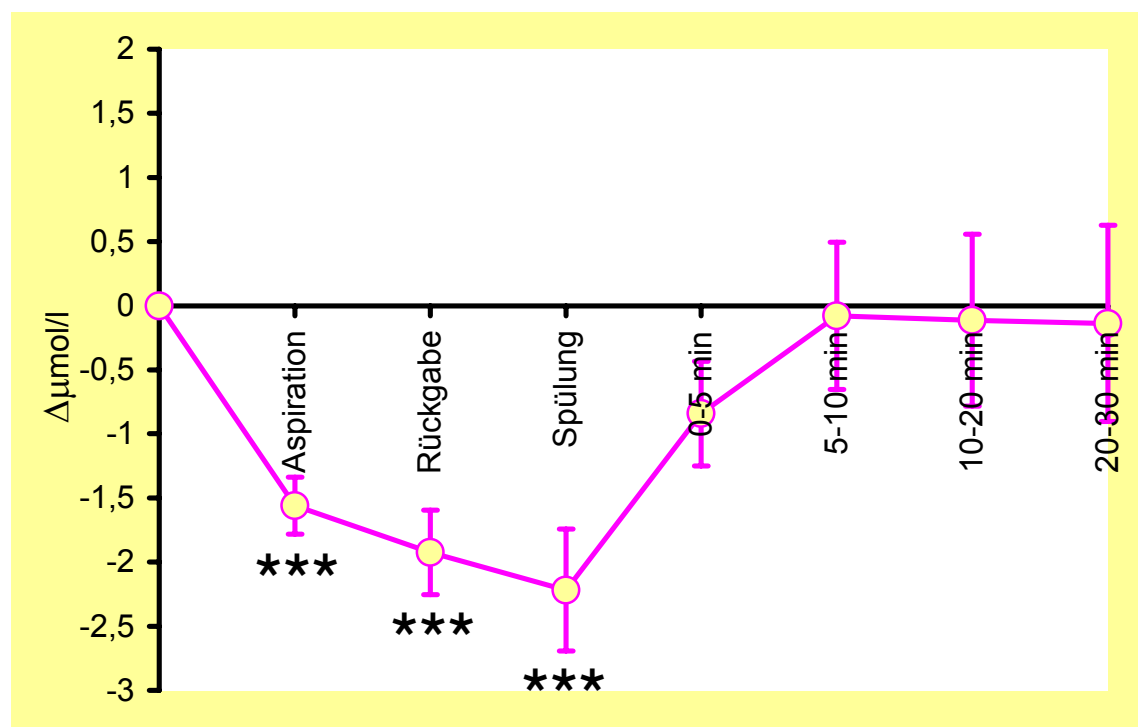


Abb. 24: HbD bei schneller Aspiration

„langsame“ Blutentnahme:

Auch bei der „langsamen“ Blutentnahme war der Rückgang der HbD von der Aspiration bis zur Spülung nach Bonferroni signifikant (jeweils $p < 0,001$).

Tabelle 12: Verlauf der HbD bei langsamer Aspiration

Blutentnahme-phase	Mittelwert [$\mu\text{mol/l}$]	Standard- abweichung [$\mu\text{mol/l}$]	Standard- fehler [$\mu\text{mol/l}$]	Minimum [$\mu\text{mol/l}$]	Maximum [$\mu\text{mol/l}$]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Aspiration	-0,959	1,552	0,237	-5,860	3,130	43	$p = 0,0002$
Blutrückgabe	-1,480	2,109	0,322	-8,310	3,400	43	$p < 0,0001$
NaCl-Spülung	-1,649	2,300	0,351	-7,960	3,730	43	$p < 0,0001$
0-5 min	-0,485	2,039	0,315	-4,600	6,460	42	$p = 0,1305$
5-10 min	-0,17	3,093	0,477	-7,310	8,240	42	$p = 0,7231$
10-15 min	-0,619	3,941	0,623	-10,170	9,500	40	$p = 0,3264$
15-20 min	-0,122	3,915	0,611	-10,480	7,820	41	$p = 0,8429$
20-25 min	0,209	3,939	0,631	-7,490	9,530	39	$p = 0,7419$
25-30 min	0,886	3,933	0,647	-5,480	10,680	37	$p = 0,1792$
0-10 min	-0,33	2,347	0,362	-4,990	7,350	42	$p = 0,3674$
10-20 min	-0,365	3,806	0,594	-9,290	8,180	41	$p = 0,5422$
20-30 min	0,624	3,928	0,646	-6,230	10,110	37	$p = 0,3405$

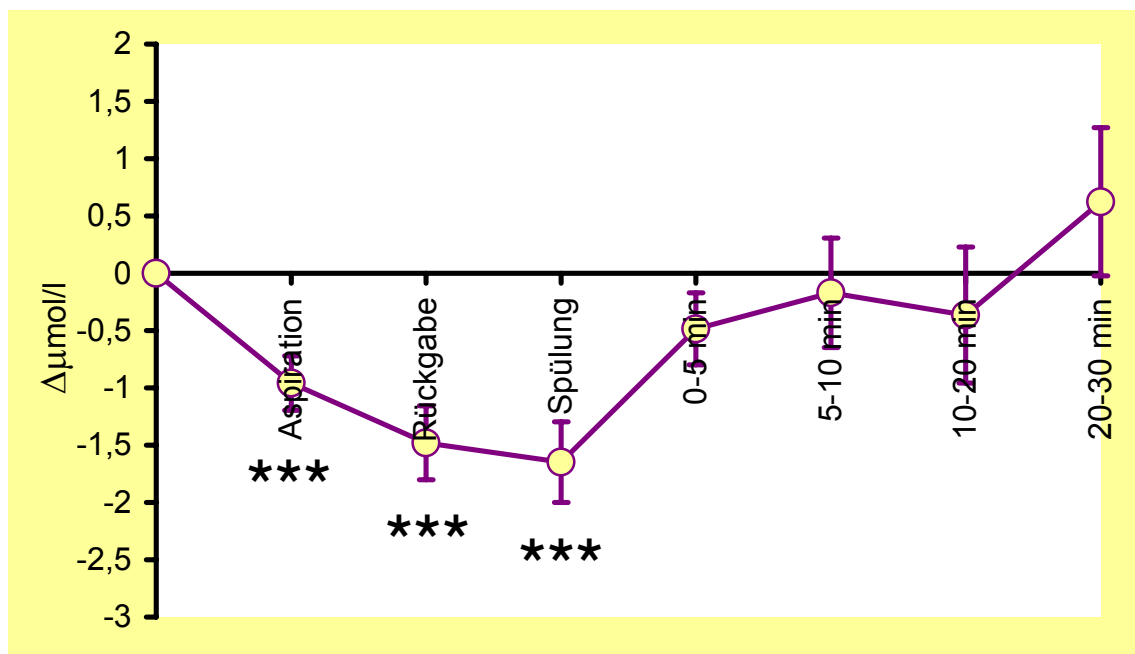


Abb. 25: HbD bei langsamer Aspiration

Vergleich:

Es war kein signifikanter Unterschied der Hämoglobindifferenz im Vergleich der untersuchten Abnahmegeschwindigkeiten feststellbar.

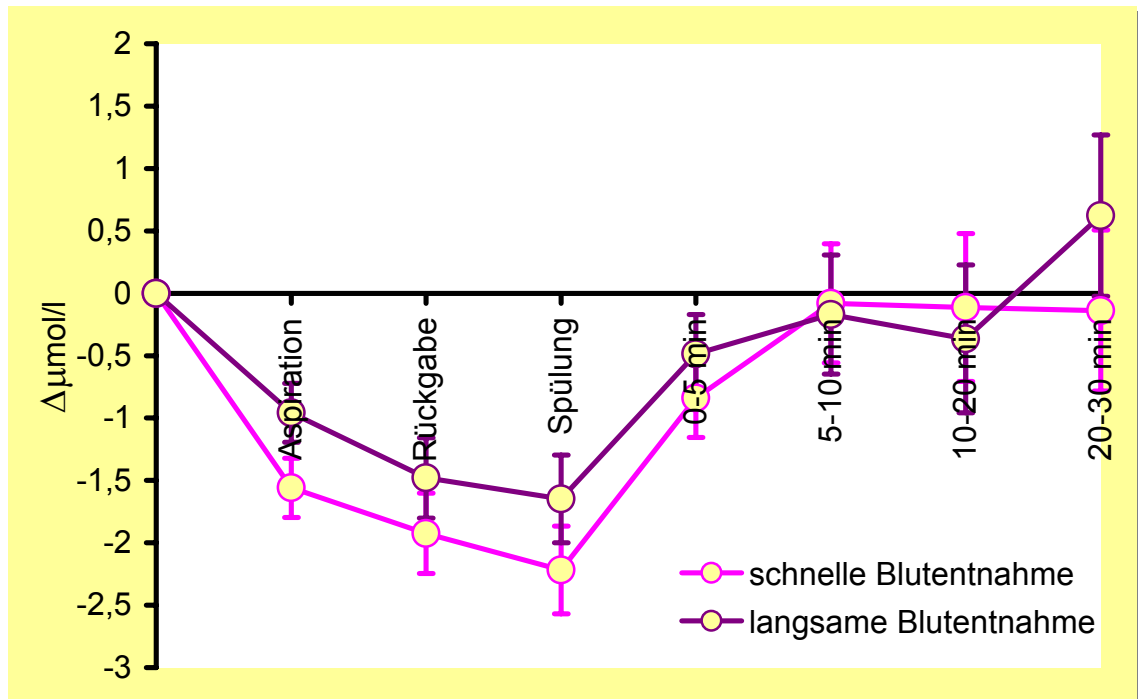


Abb. 26: HbD beider Abnahmemodi im Vergleich

3.3.6 Tissue Oxygenation Index (TOI)

„schnelle“ Blutentnahme“:

Bei der Aspiration und der Reinjektion des Mischblutes nahm die Gewebeoxygenierung signifikant ab ($p < 0,001$). Bei der Spülung mit Kochsalzlösung war eine Reduktion mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ nachweisbar. Weitere Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert waren nicht feststellbar.

Tabelle 13: Verlauf des TOI bei schneller Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [%]	Standard- abweichung [%]	Standard- fehler [%]	Minimum [%]	Maximum [%]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Vorlauf	69,56	11,27	1,85	46,84	92,84	37	-
Aspiration	68,29	11,44	1,88	44,05	92,72	37	$p < 0,0001$
Blutrückgabe	68,23	11,27	1,85	45,20	91,83	37	$p < 0,0001$
NaCl-Spülung	68,35	11,40	1,87	45,50	93,00	37	$p = 0,0011$
0-5 min	69,48	11,19	1,86	45,86	92,45	36	$p = 0,0851$
5-10 min	69,88	11,53	1,95	46,06	89,96	35	$p = 0,6833$
10-15 min	68,93	11,31	2,00	47,40	89,19	32	$p = 0,2404$
15-20 min	69,14	11,82	2,16	44,69	90,77	30	$p = 0,1927$
20-25 min	69,60	11,81	2,19	45,50	91,91	29	$p = 0,3360$
25-30 min	69,56	11,99	2,27	45,13	91,16	28	$p = 0,3991$
0-10 min	69,74	11,36	1,92	46,22	91,11	35	$p = 0,3389$
10-20 min	69,26	11,60	2,18	46,46	89,98	30	$p = 0,2885$
20-30 min	69,54	12,00	2,27	45,31	91,53	28	$p = 0,3469$

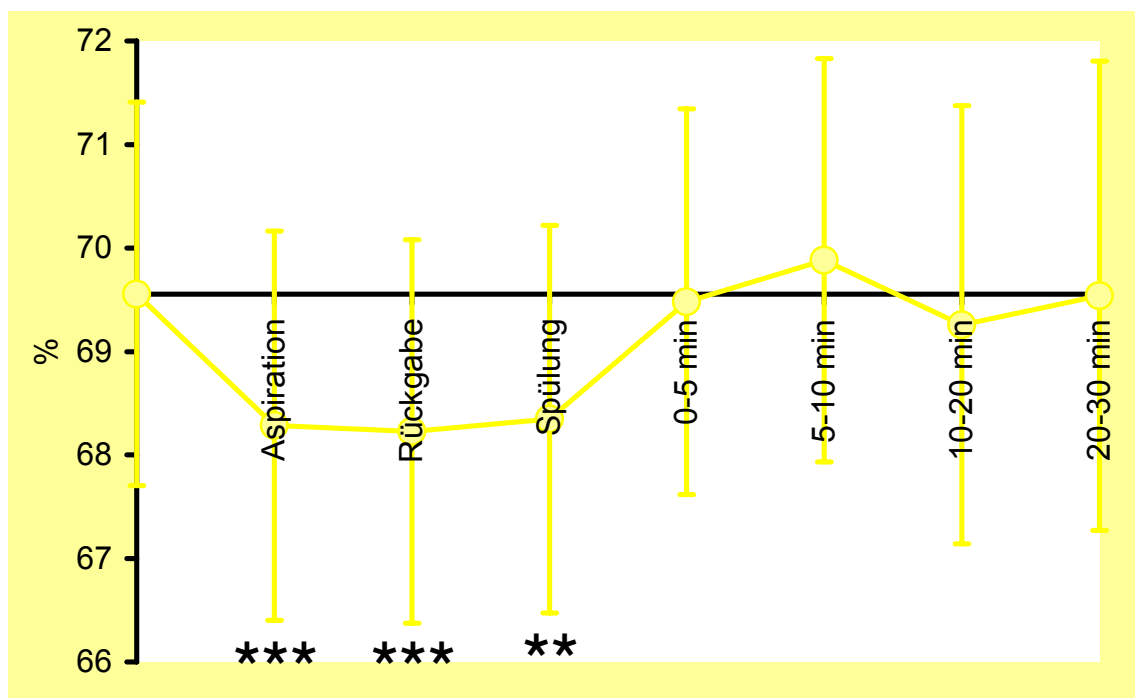


Abb. 27: TOI bei schneller Aspiration

„langsame“ Blutentnahme:

Während der Aspiration zeigte sich während der Aspiration eine signifikante Reduktion ($p < 0,05$) des TOI. Bei der Blutrückgabe und der Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung lag das Signifikanzniveau bei $p < 0,01$.

Tabelle 14: Verlauf des TOI bei langsamer Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [%]	Standard- abweichung [%]	Standard- fehler [%]	Minimum [%]	Maximum [%]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Vorlauf	68,03	11,06	1.75	47,47	98,50	40	-
Aspiration	67,33	11,12	1.76	46,17	98,50	40	$p = 0,0042$
Blutrückgabe	66,93	11,00	1.74	47,38	98,50	40	$p = 0,0010$
NaCl-Spülung	66,72	10,93	1.73	47,33	98,50	40	$p = 0,0005$
0-5 min	67,52	11,11	1.76	47,18	98,51	40	$p = 0,1109$
5-10 min	67,62	11,34	1.79	46,06	98,38	40	$p = 0,3375$
10-15 min	66,21	10,20	1.66	46,06	93,82	38	$p = 0,0677$
15-20 min	66,53	10,07	1.61	46,02	93,84	39	$p = 0,1530$
20-25 min	66,44	10,50	1.73	46,09	93,98	37	$p = 0,2768$
25-30 min	66,33	10,12	1.71	45,92	92,62	35	$p = 0,8398$
0-10 min	67,57	11,18	1.77	46,62	98,44	40	$p = 0,1789$
10-20 min	66,41	10,05	1.61	46,27	93,83	39	$p = 0,1099$
20-30 min	66,13	10,25	1.73	46,00	93,30	35	$p = 0,5697$

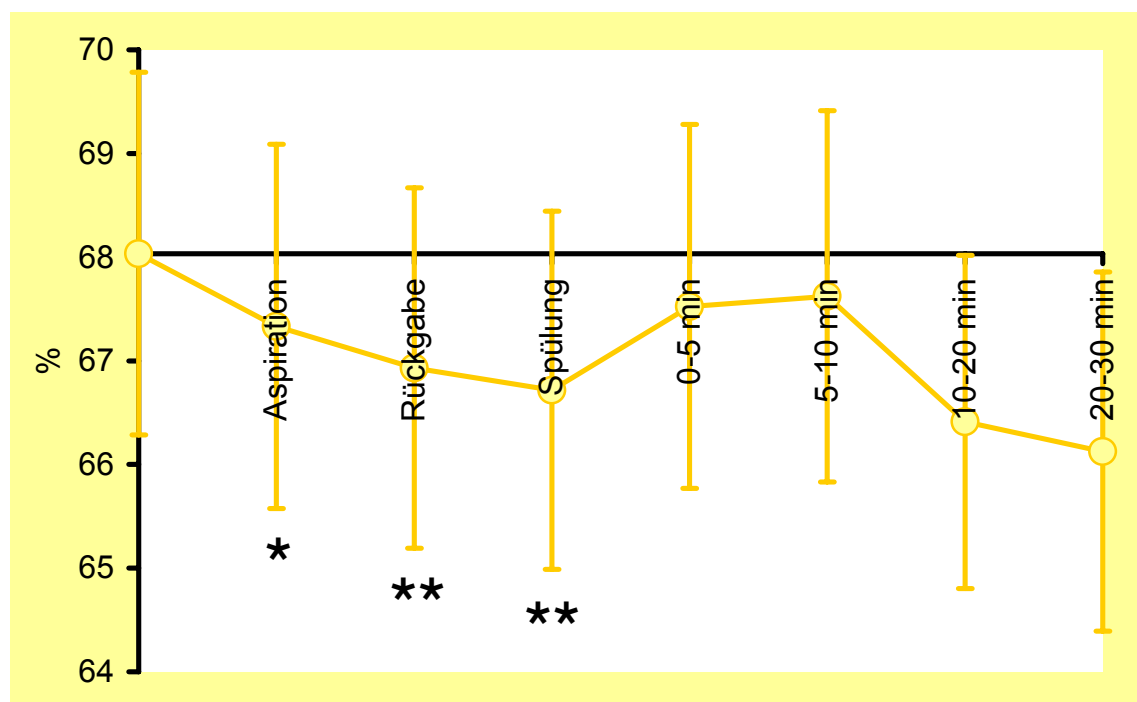


Abb. 28: TOI bei langsamer Aspiration

3.4 Vitalparameter

Nachfolgend werden die Ergebnisse der während der Blutentnahme aufgezeichneten Monitoringdaten (RR_{mittel} , HF, SAT, PO_2 und PCO_2) beschrieben.

3.4.1 Mittlerer arterieller Blutdruck (RR_{mittel})

Während der Blutentnahmephase konnte der über den NAK gemessene arterielle Blutdruck nicht aufgezeichnet werden. Wegen der Entkopplung vom System wurde hier als Ausgangswert abweichend von den übrigen Daten die Minuten 3 bis 1 vor der Blutentnahme ausgewertet und die statistische Auswertung der Mittelwerte erst 30 s nach der Blutentnahme begonnen, dann jedoch über die gleichen Zeitabschnitte wie bei den übrigen Parametern (siehe Abb. 29; vergleiche Abb. 9). Analog der Analyse der übrigen Parameter erfolgte eine Korrektur nach Bonferroni über die in den Tabellen farbig unterlegten Zeitabschnitte.

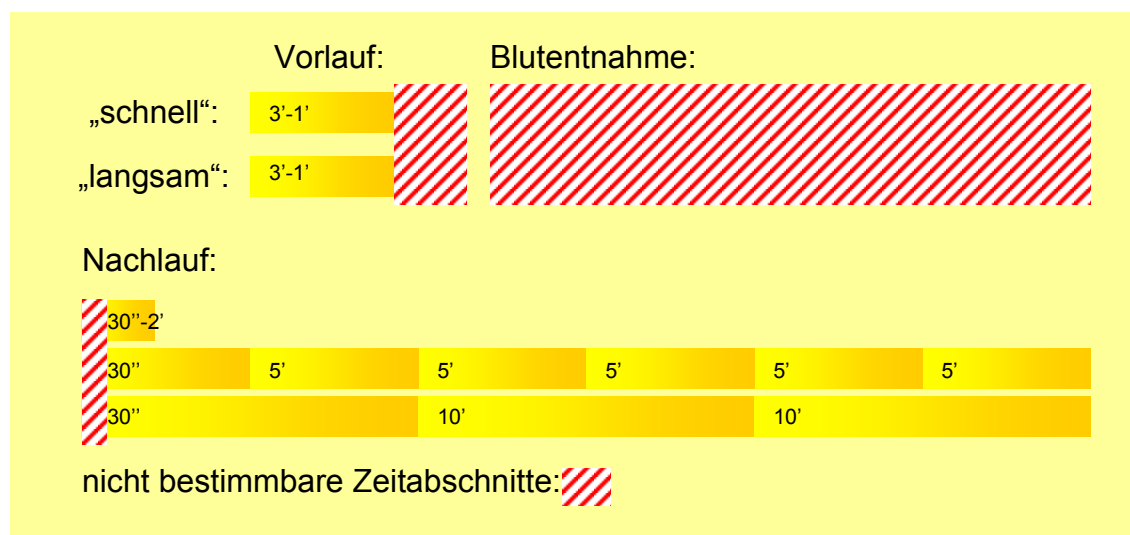


Abb. 29: Zur Analyse des RR_{mittel} gemittelte Zeitabschnitte

„schnelle“ Blutentnahme:

Es konnte keine signifikante Änderung der mittleren Blutdruckwerte gemessen werden.

Tabelle 15: Verlauf des RR_{mittel} bei schneller Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [mmHg]	Standard- abweichung [mmHg]	Standard- fehler [mmHg]	Minimum [mmHg]	Maximum [mmHg]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Vorlauf	36,3	5,5	0,9	23,5	51,2	42	-
30 s-5 min	37,1	5,3	0,8	22,7	48,2	41	$p = 0,0972$
5-10 min	36,5	5,8	0,9	25,5	50,1	39	$p = 0,8945$
10-15 min	36,1	6,1	1,0	24,8	52,5	38	$p = 0,2576$
15-20 min	36,5	6,1	1,0	24,9	53,1	35	$p = 0,7790$
20-25 min	36,5	6,1	1,0	24,2	52,5	35	$p = 0,7419$
25-30 min	36,9	6,2	1,1	23,1	52,8	33	$p = 0,8097$
30 s-10 min	36,8	5,6	0,9	24,1	49,4	39	$p = 0,2351$
10-20 min	36,3	6,1	1,0	24,8	52,8	35	$p = 0,8670$
20-30 min	36,8	6,1	1,1	23,6	52,6	33	$p = 0,7756$

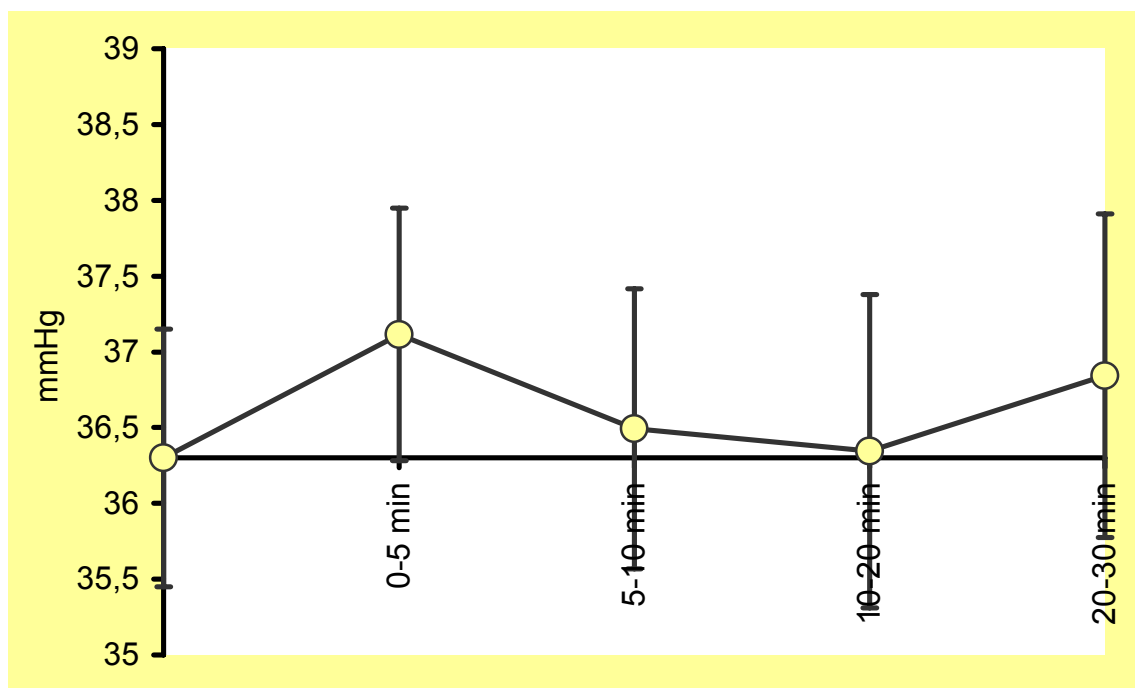


Abb. 30: RR_{mittel} bei schneller Aspiration

„langsame“ Blutentnahme:

In den ersten 5 Minuten nach der Katheterspülung und von der 5. bis zur 10. Minute war nach Bonferroni ein signifikanter Anstieg (jeweils $p < 0,05$) des RR_{mittel} zu beobachten. Weitere signifikante Änderungen zeigten sich nicht.

Tabelle 16: Verlauf des RR_{mittel} bei langsamer Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [mmHg]	Standard- abweichung [mmHg]	Standard- fehler [mmHg]	Minimum [mmHg]	Maximum [mmHg]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Vorlauf	36,2	6,3	1,0	24,0	50,4	41	-
30 s-5 min	37,6	7,1	1,1	22,9	53,5	41	$p = 0,0065$
5-10 min	37,6	7,3	1,1	23,4	54,2	41	$p = 0,0153$
10-15 min	37,2	6,9	1,1	22,0	53,6	39	$p = 0,1813$
15-20 min	36,5	6,3	1,0	21,5	51,4	39	$p = 0,4166$
20-25 min	36,6	6,3	1,0	22,5	48,9	38	$p = 0,8236$
25-30 min	36,6	5,9	1,0	24,1	47,6	36	$p = 0,4429$
30 s-10 min	37,6	7,2	1,1	23,1	53,8	41	$p = 0,0085$
10-20 min	36,7	6,5	1,0	21,7	52,2	39	$p = 0,2236$
20-30 min	36,4	6,0	1,0	23,9	46,7	36	$p = 0,6541$

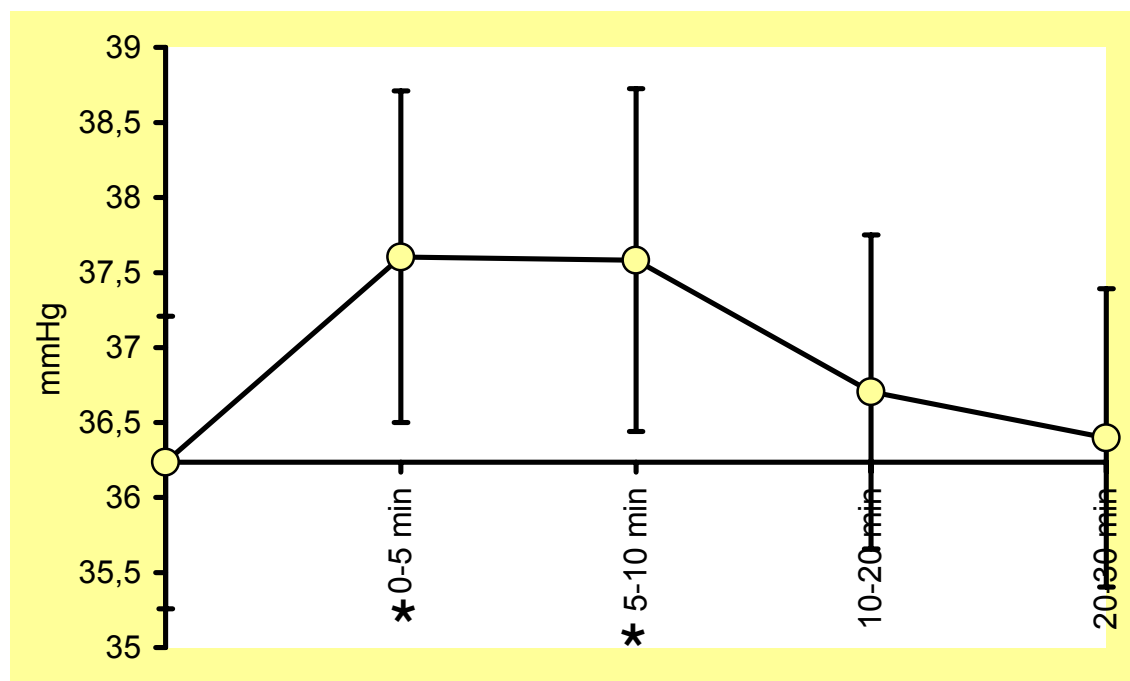


Abb. 31: RR_{mittel} bei langsamer Aspiration

3.4.2 Herzfrequenz (HF)

„schnelle“ Blutentnahme:

Es waren keine signifikante Änderung der Herzfrequenz während der „schnellen“ Blutentnahme nachweisbar.

Tabelle 17: Verlauf der HF bei schneller Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [bpm]	Standard- abweichung [bpm]	Standard- fehler [bpm]	Minimum [bpm]	Maximum [bpm]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Vorlauf	141,3	11,1	1,7	118,6	160,7	43	-
Aspiration	142,0	12,7	1,9	118,6	170,5	43	p = 0,2637
Blutrückgabe	142,8	12,3	1,9	117,3	171,5	43	p = 0,0087
NaCl-Spülung	142,4	12,6	1,9	118,5	171,5	42	p = 0,0189
0-5 min	141,3	11,5	1,8	120,5	168,3	42	p = 0,6455
5-10 min	140,9	11,4	1,8	116,2	163,6	40	p = 0,9550
10-15 min	141,4	12,6	2,0	116,6	176,1	38	p = 0,8274
15-20 min	140,4	12,3	2,0	118,4	169,6	36	p = 0,6344
20-25 min	140,5	11,6	2,0	119,0	163,3	35	p = 0,3867
25-30 min	141,1	11,7	2,0	121,5	164,6	33	p = 0,7385
0-10 min	141,1	11,5	1,8	118,4	164,3	40	p = 0,7852
10-20 min	140,6	12,4	2,1	117,5	172,6	36	p = 0,9102
20-30 min	140,8	11,8	2,1	120,2	163,4	33	p = 0,8842

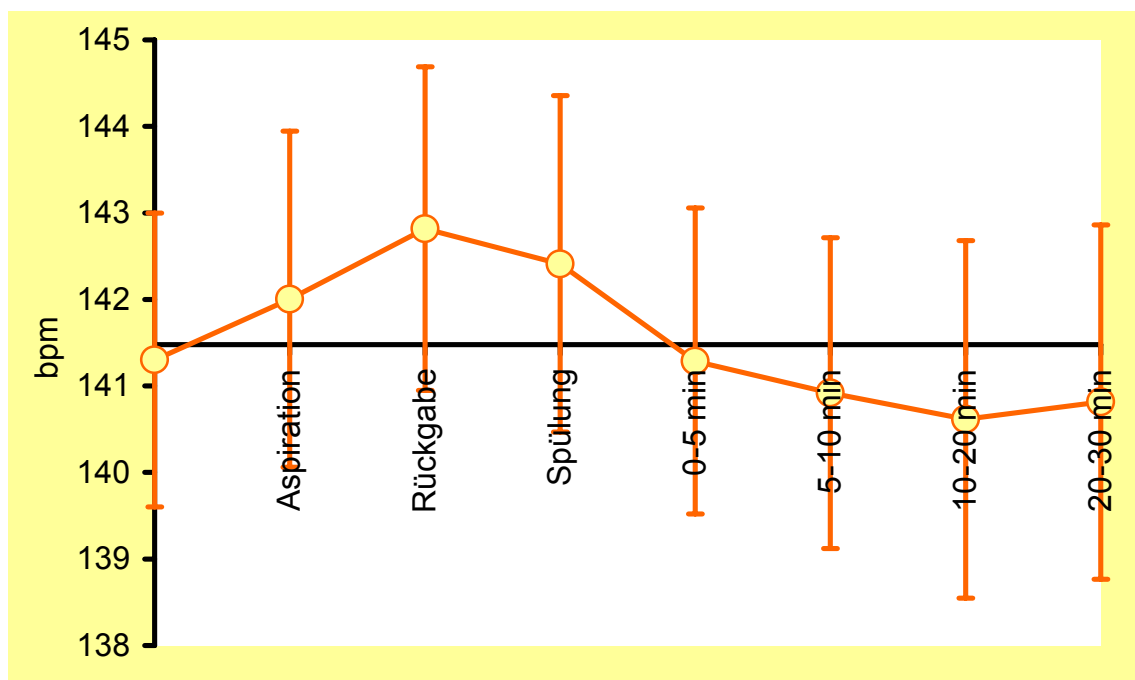


Abb. 32: HF bei schneller Aspiration

„langsame“ Blutentnahme:

Die Herzfrequenz stieg bei diesen Messungen nur während der Aspiration und während der Mischblutreinjektion signifikant an (jeweils $p < 0,001$).

Tabelle 18: Verlauf der HF bei langsamer Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [bpm]	Standard- abweichung [bpm]	Standard- fehler [bpm]	Minimum [bpm]	Maximum [bpm]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Vorlauf	139,1	12,5	1,9	116,5	164,2	41	$p < 0,0001$
Aspiration	141,8	12,5	2,0	117,9	165,7	41	$p < 0,0001$
Blutrückgabe	141,8	11,9	1,9	123,4	164,4	41	$p = 0,0114$
NaCl-Spülung	141,4	13,1	2,1	111,7	164,7	40	$p = 0,1985$
0-5 min	140,3	12,5	2,0	116,9	164,4	40	$p = 0,2577$
5-10 min	140,0	13,0	2,0	115,8	176,2	41	$p = 0,4072$
10-15 min	140,3	12,5	2,0	116,1	173,8	39	$p = 0,4217$
15-20 min	140,0	12,0	1,9	116,1	169,1	40	$p = 0,9756$
20-25 min	139,0	12,3	2,0	116,0	171,2	39	$p = 0,4896$
25-30 min	139,3	12,0	2,0	115,9	164,7	37	$p = 0,2308$
0-10 min	140,3	12,6	2,0	116,4	169,4	40	$p = 0,3637$
10-20 min	140,1	12,1	1,9	116,1	171,5	40	$p = 0,8730$
20-30 min	138,9	12,1	2,0	116,5	166,2	37	$p = 0,1985$

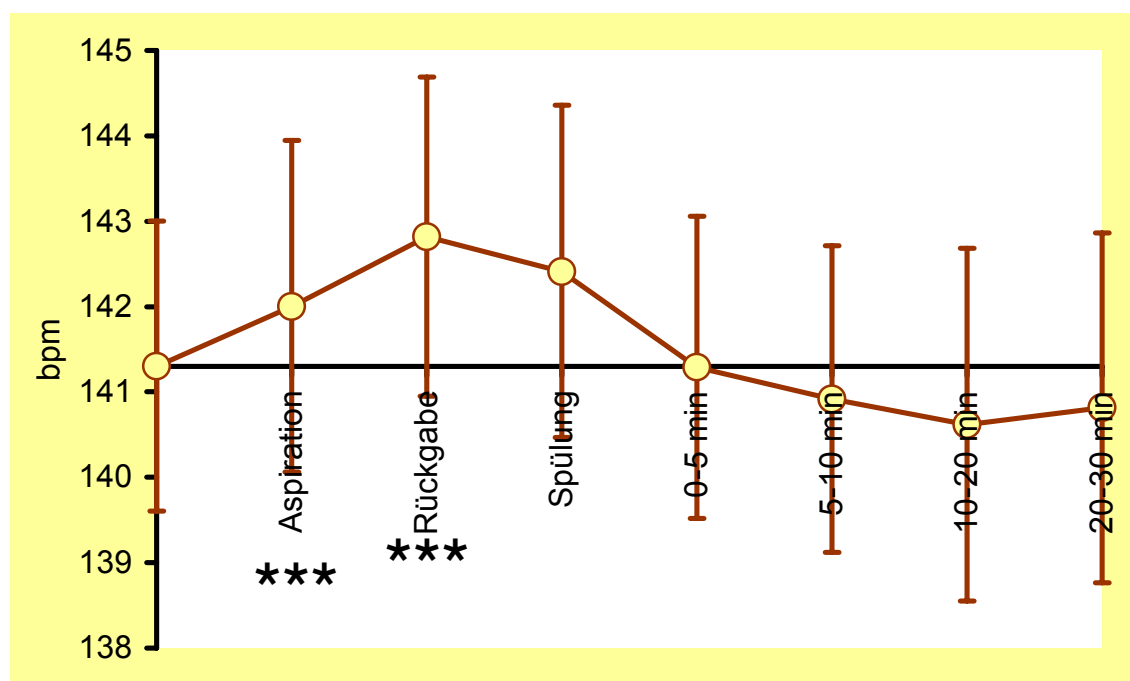


Abb. 33: HF bei langsamer Aspiration

3.4.3 Sauerstoffsättigung (SAT)

„schnelle“ Blutentnahme:

Es zeigten sich keine signifikanten Änderungen der Sauerstoffsättigung.

Tabelle 19: Verlauf der SAT bei schneller Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [%]	Standard- abweichung [%]	Standard- fehler [%]	Minimum [%]	Maximum [%]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Vorlauf	93,59	3,71	0,59	76,20	99,94	40	-
Aspiration	93,55	4,16	0,66	75,65	99,95	40	p = 0,8404
Blutrückgabe	93,23	3,88	0,61	76,62	99,95	40	p = 0,0696
NaCl-Spülung	93,52	4,04	0,64	75,46	100,00	40	p = 0,6907
0-5 min	93,81	2,29	0,37	87,72	99,83	39	p = 0,2199
5-10 min	93,58	2,34	0,38	87,94	99,01	38	p = 0,1774
10-15 min	93,33	2,39	0,40	88,32	98,87	36	p = 0,0038
15-20 min	93,22	2,42	0,42	87,45	98,39	34	p = 0,0052
20-25 min	93,21	2,42	0,42	87,81	97,98	33	p = 0,0160
25-30 min	93,15	2,44	0,43	88,42	97,41	32	p = 0,0296
0-10 min	93,72	2,12	0,34	88,79	99,42	38	p = 0,1543
10-20 min	93,23	2,37	0,41	87,88	98,63	34	p = 0,0050
20-30 min	93,23	2,38	0,42	88,35	97,71	32	p = 0,0259

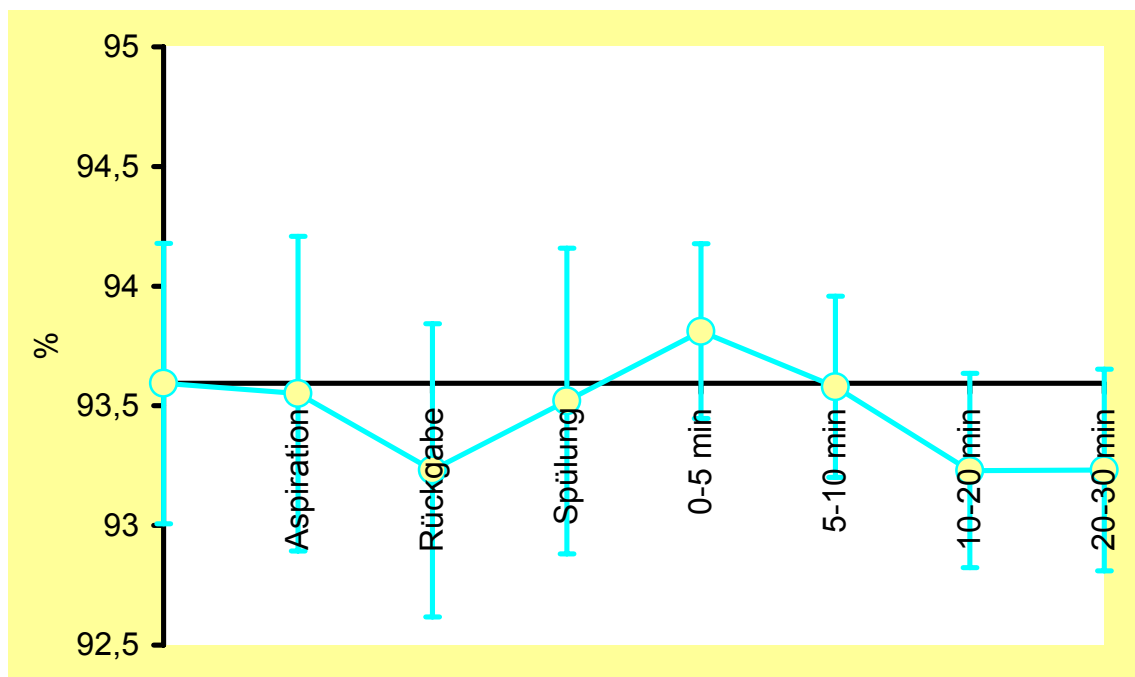


Abb. 34: SAT bei schneller Aspiration

„langsame“ Blutentnahme:

Es zeigten sich keine signifikanten Änderungen der Sauerstoffsättigung.

Tabelle 20: Verlauf der SAT bei langsamer Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [%]	Standard- abweichung [%]	Standard- fehler [%]	Minimum [%]	Maximum [%]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Vorlauf	94,11	2,23	0,34	88,98	98,74	42	-
Aspiration	94,20	2,35	0,36	89,42	99,28	42	p = 0,6510
Blutrückgabe	94,55	2,35	0,36	88,60	99,95	42	p = 0,0455
NaCl-Spülung	94,26	2,74	0,42	88,00	100,00	42	p = 0,6035
0-5 min	93,84	2,60	0,40	87,24	99,12	42	p = 0,3049
5-10 min	93,66	2,43	0,37	88,88	98,90	42	p = 0,0889
10-15 min	93,21	2,83	0,45	87,26	99,03	39	p = 0,0172
15-20 min	93,38	2,67	0,42	88,06	98,67	41	p = 0,0282
20-25 min	93,43	2,65	0,42	88,08	98,84	39	p = 0,0429
25-30 min	93,96	2,45	0,40	88,77	98,84	37	p = 0,5940
0-10 min	93,75	2,42	0,37	88,08	99,01	42	p = 0,1361
10-20 min	93,37	2,68	0,42	87,98	98,85	40	p = 0,0215
20-30 min	93,72	2,40	0,39	88,54	98,84	37	p = 0,1811

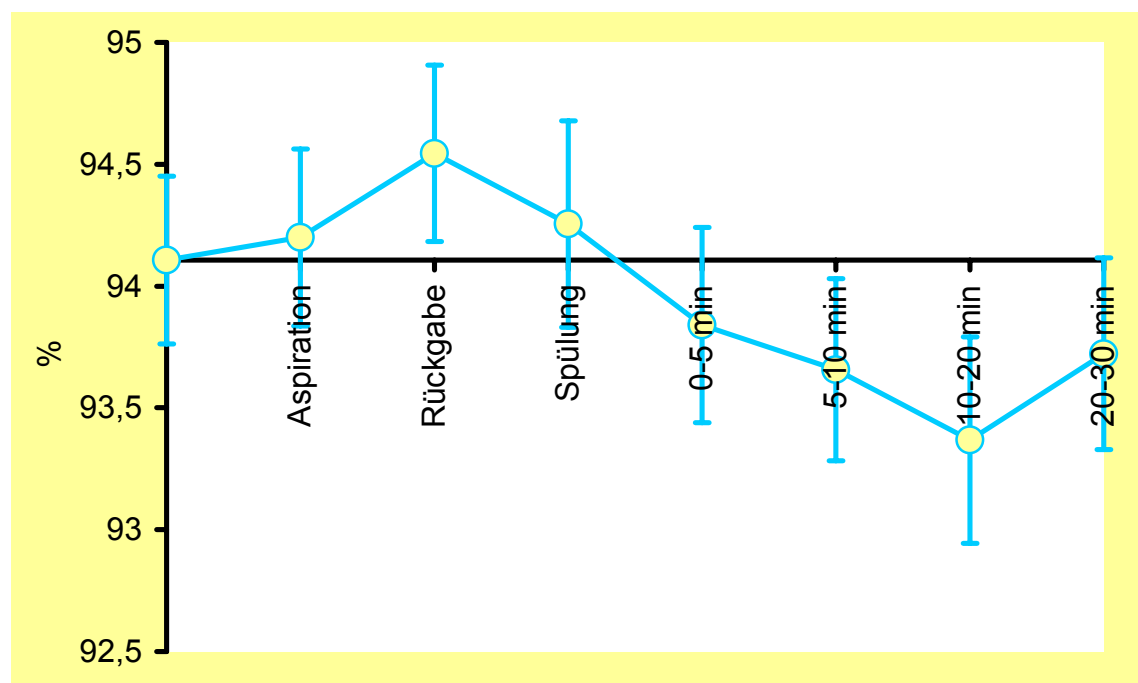


Abb. 35: SAT bei langsamer Aspiration

3.4.4 Sauerstoffpartialdruck (PO₂)

„schnelle“ Blutentnahme:

Es konnten keine signifikanten Änderungen des PO₂ festgestellt werden.

Tabelle 21: Verlauf des PO₂ bei schneller Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [mmHg]	Standard- abweichung [mmHg]	Standard- fehler [mmHg]	Minimum [mmHg]	Maximum [mmHg]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Vorlauf	62,1	13,3	2,3	29,9	97,4	33	-
Aspiration	60,9	15,7	2,7	20,1	98,9	33	p = 0,2934
Blutrückgabe	60,8	15,6	2,7	26,7	101,2	33	p = 0,2178
NaCl-Spülung	60,7	15,4	2,7	24,6	99,0	33	p = 0,1955
0-5 min	62,9	14,8	2,6	43,0	121,7	32	p = 0,8436
5-10 min	63,5	17,1	3,0	41,7	136,0	32	p = 0,8832
10-15 min	62,2	18,4	3,4	41,2	143,2	30	p = 0,5421
15-20 min	64,7	18,7	3,7	40,7	143,6	26	p = 0,7437
20-25 min	65,6	18,6	3,7	40,1	143,8	25	p = 0,8948
25-30 min	65,0	13,9	2,8	46,9	116,4	24	p = 0,3843
0-10 min	63,2	15,6	2,7	42,4	128,9	32	p = 0,9937
10-20 min	64,3	18,7	3,7	40,9	143,4	26	p = 0,6286
20-30 min	65,8	15,9	3,2	47,9	130,1	24	p = 0,6686

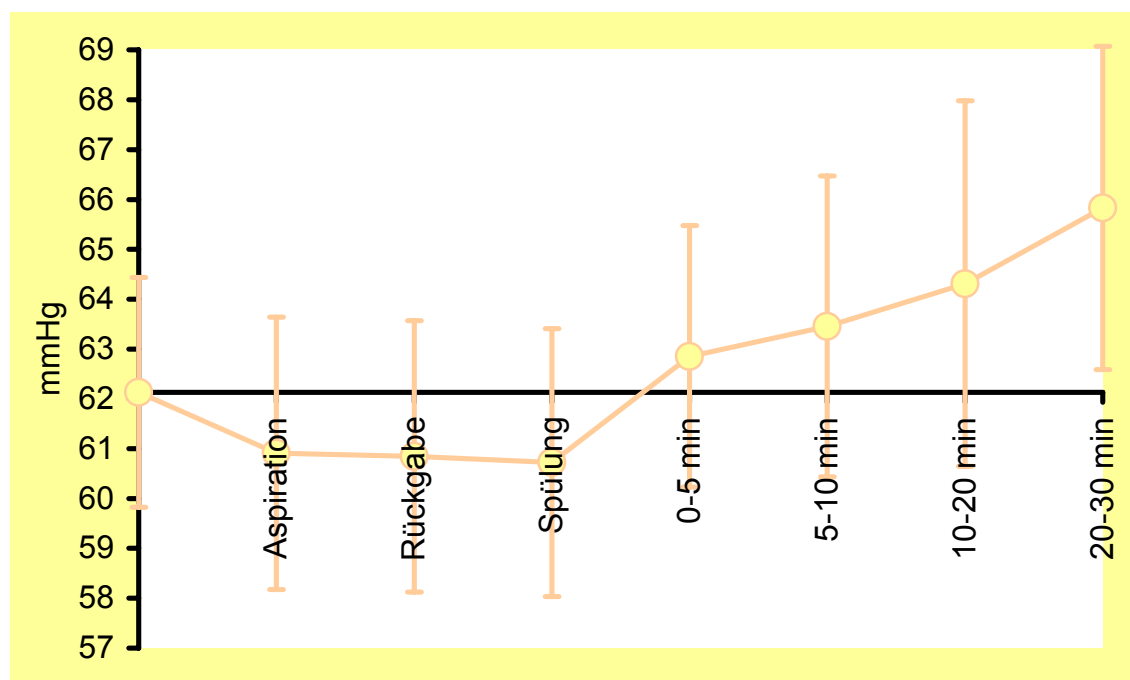


Abb. 36: PO₂ bei schneller Aspiration

„langsame“ Blutentnahme:

Es konnten keine signifikanten Änderungen des PO₂ festgestellt werden.

Tabelle 22: Verlauf des PO₂ bei langsamer Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [mmHg]	Standard- abweichung [mmHg]	Standard- fehler [mmHg]	Minimum [mmHg]	Maximum [mmHg]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Vorlauf	58,5	6,2	1,2	46,4	68,4	29	-
Aspiration	58,5	7,2	1,3	44,9	80,4	29	p = 0,9234
Blutrückgabe	58,3	7,0	1,3	43,2	79,5	29	p = 0,8496
NaCl-Spülung	57,9	6,8	1,3	41,7	77,3	29	p = 0,3787
0-5 min	57,0	6,7	1,2	39,3	69,8	29	p = 0,0474
5-10 min	58,2	10,1	1,9	44,6	100,9	30	p = 0,0927
10-15 min	56,3	11,1	2,1	38,6	99,9	29	p = 0,0116
15-20 min	56,3	11,8	2,2	37,8	100,0	28	p = 0,0267
20-25 min	56,6	12,2	2,3	34,9	99,6	27	p = 0,0411
25-30 min	58,7	12,0	2,4	34,5	99,0	26	p = 0,7968
0-10 min	56,9	6,1	1,1	43,3	69,4	29	p = 0,0456
10-20 min	56,6	11,5	2,1	38,2	99,9	29	p = 0,0236
20-30 min	57,6	12,0	2,4	34,7	99,3	26	p = 0,2416

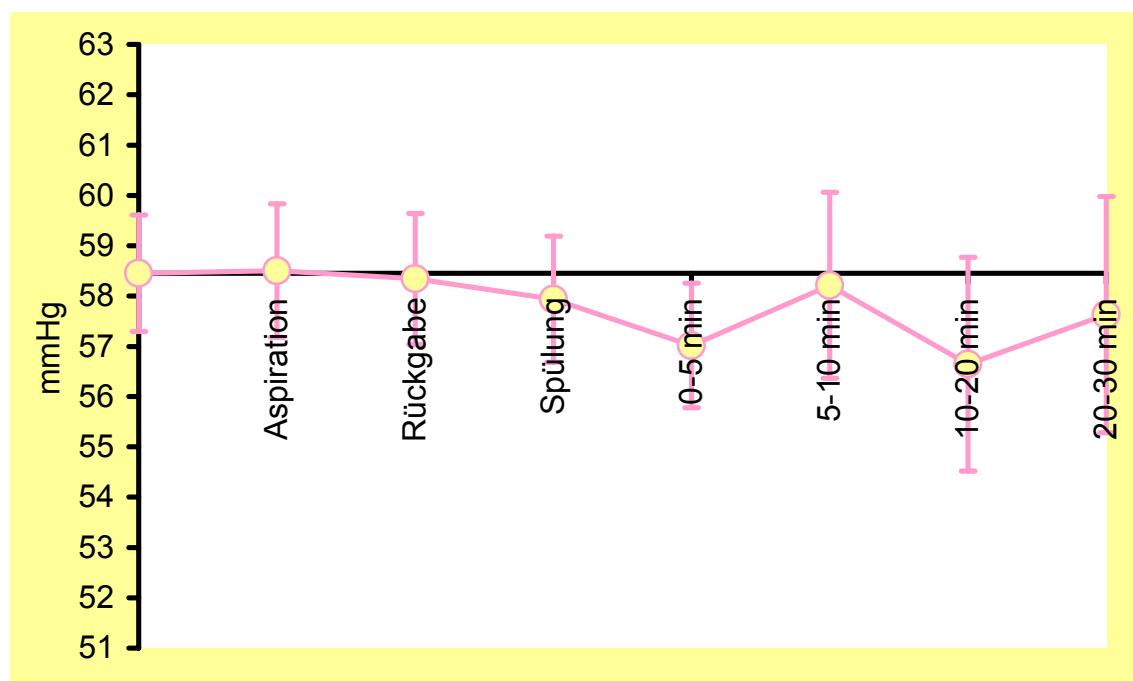


Abb. 37: PO₂ bei langsamer Aspiration

3.4.5 Kohlendioxidpartialdruck (PCO₂)

„schnelle“ Blutentnahme:

Es konnten keine signifikanten Änderungen des PCO₂ beobachtet werden.

Tabelle 23: Verlauf des PCO₂ bei schneller Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [mmHg]	Standard- abweichung [mmHg]	Standard- fehler [mmHg]	Minimum [mmHg]	Maximum [mmHg]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Vorlauf	45,9	8,0	1,3	30,7	68,7	37	-
Aspiration	45,8	8,1	1,3	30,9	69,7	37	p = 0,4975
Blutrückgabe	45,8	7,9	1,3	31,8	70,7	37	p = 0,9551
NaCl-Spülung	45,8	8,0	1,3	31,8	71,6	37	p = 0,9015
0-5 min	45,3	7,8	1,3	32,4	72,1	36	p = 0,6637
5-10 min	45,6	8,1	1,4	31,2	71,2	35	p = 0,9959
10-15 min	44,9	7,0	1,2	31,5	64,5	33	p = 0,8263
15-20 min	45,4	7,2	1,3	31,9	64,4	30	p = 0,0921
20-25 min	45,0	7,1	1,3	32,0	64,3	29	p = 0,1206
25-30 min	45,6	7,1	1,3	32,0	64,5	28	p = 0,0213
0-10 min	45,6	8,0	1,4	31,8	71,7	35	p = 0,8435
10-20 min	45,0	7,2	1,3	31,7	64,4	30	p = 0,2634
20-30 min	45,3	7,1	1,3	32,0	64,4	28	p = 0,0549

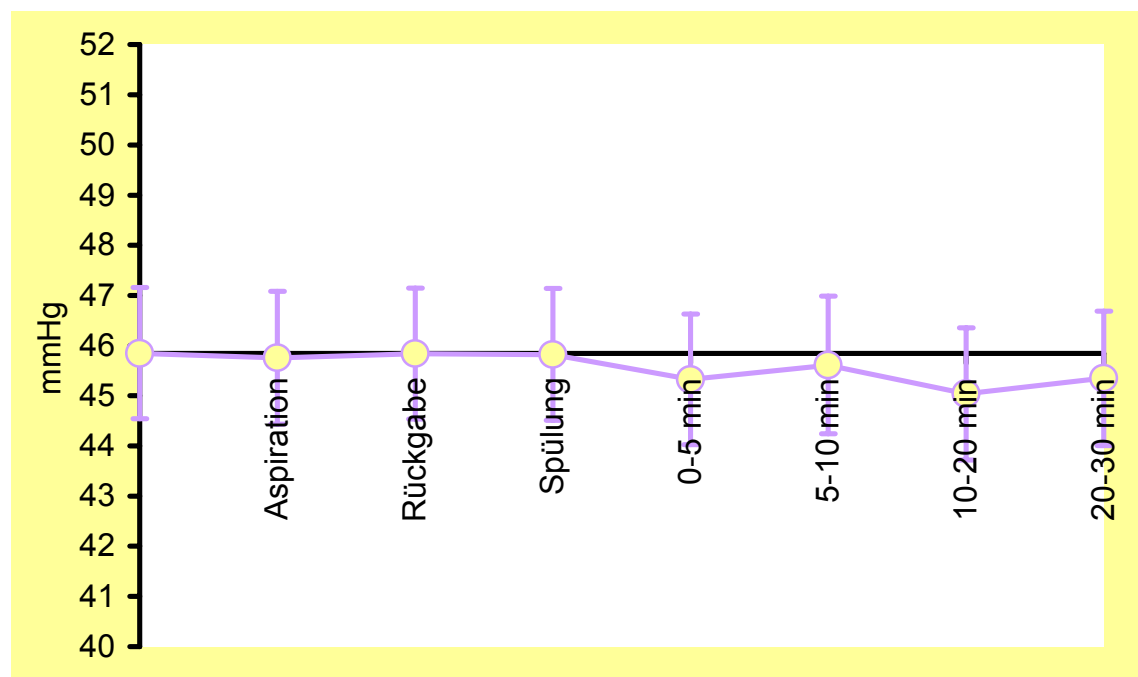


Abb. 38: PCO₂ bei schneller Aspiration

„langsame“ Blutentnahme:

Es konnten keine signifikanten Änderungen des PCO_2 beobachtet werden.

Tabelle 24: Verlauf des PCO_2 bei langsamer Aspiration

Blutentnahme- phase	Mittelwert [mmHg]	Standard- abweichung [mmHg]	Standard- fehler [mmHg]	Minimum [mmHg]	Maximum [mmHg]	Fallzahl n	Signifikanz bzgl. Aus- gangswert
Vorlauf	44,5	6,9	1,2	30,6	61,4	34	p = 0,3069
Aspiration	44,7	7,2	1,2	30,6	60,5	34	p = 0,5275
Blutrückgabe	44,7	7,3	1,3	30,6	60,5	34	p = 0,4631
NaCl-Spülung	44,7	7,3	1,3	30,7	60,5	34	p = 0,6912
0-5 min	44,6	7,5	1,3	29,1	60,3	34	p = 0,4842
5-10 min	45,1	7,3	1,2	28,5	59,2	35	p = 0,1071
10-15 min	45,4	7,4	1,3	32,1	60,3	34	p = 0,0820
15-20 min	45,5	7,1	1,2	31,8	58,5	34	p = 0,0250
20-25 min	46,1	7,8	1,4	31,0	61,3	32	p = 0,0347
25-30 min	46,4	8,7	1,6	29,8	61,9	31	p = 0,5557
0-10 min	44,7	7,4	1,3	28,8	59,2	34	p = 0,0850
10-20 min	45,5	7,2	1,2	32,0	59,3	34	p = 0,0309
20-30 min	46,3	8,3	1,5	31,0	61,6	31	p = 0,6912

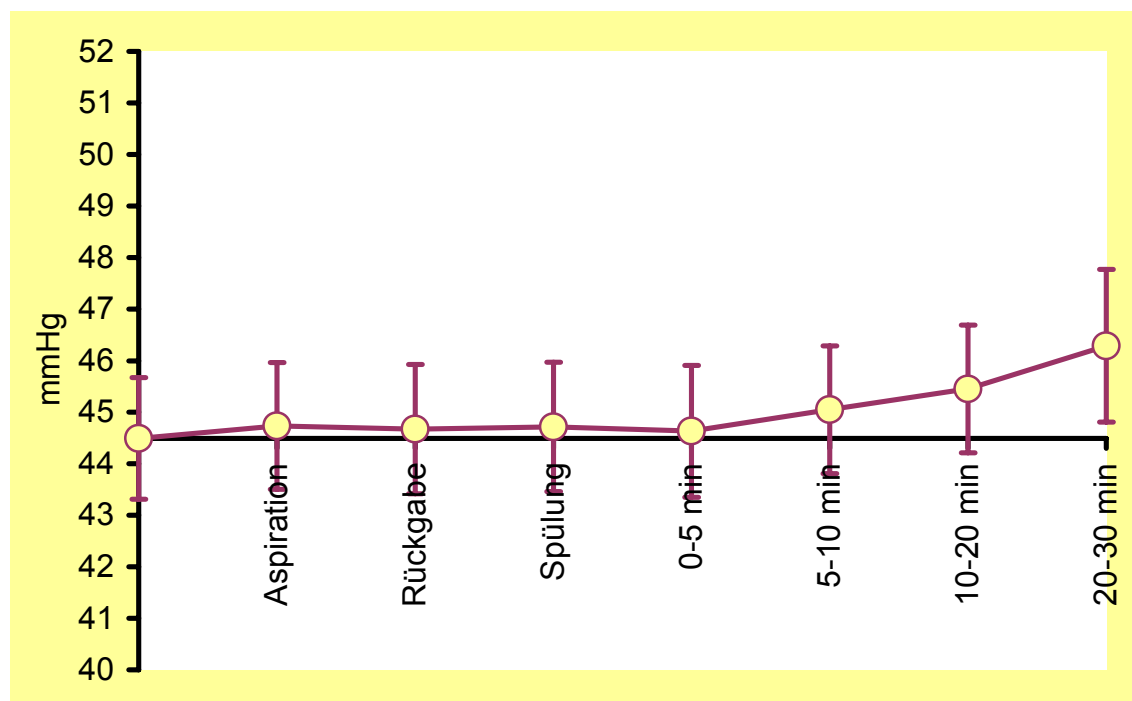


Abb. 39: PCO_2 bei langsamer Aspiration

4. Diskussion

Blutentnahmen aus einem NAK bei sehr kleinen Frühgeborenen induzieren eine Reduktion der Oxygenierung des Hirngewebes während der Prozedur. Auch das cerebrale Blutvolumen nimmt in dieser Zeit signifikant ab. Entgegen unseren Erwartungen konnte keine Verminderung des Effektes durch Halbierung der Abnahmegeschwindigkeit, bzw. Verdoppelung der Aspirationszeit nachgewiesen werden. Mit unseren Messungen konnten wir den in der vorausgegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe beobachteten signifikanten Abfall des zerebralen Blutvolumens und der zerebralen Oxygenierung unter jetzt kontrollierten Bedingungen bestätigen.

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Wir unterteilen die Blutentnahmen aus einem NAK in mehrere Phasen: eine Aspirationsphase, in der zunächst Mischblut, d.h. eine Mischung aus der Infusionslösung, die sich zu Beginn der Blutentnahme im Kathetersystem befindet und erstem reinen Blut, und in einen zweiten Spritzenkolben die eigentlichen Blutprobe für die geplante Analyse, aspiriert wird; anschließend folgt die Rückgabe des Mischblutes; letzter „aktiver“ Schritt ist das Spülen des NAK mit physiologischer Kochsalzlösung zur Vermeidung von Koagelbildung im Kathetersystem. Nach den Ergebnissen der vorausgegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe kann man als weitere Phase die ersten Minuten nach der Prozedur bezeichnen, in der sich das Gleichgewicht der zerebralen Sauerstoffversorgung wieder einstellt. Damals konnten wir mittels NIRS aufzeigen, dass die Blutentnahme aus dem NAK einen signifikanten Abfall des O₂Hb induziert, während das HHb konstant blieb. Es resultierte ein signifikanter Abfall des CBV und des HbD. Letzterer war auch 10 Minuten nach der Blutentnahme noch nachweisbar. Das bedeutet, dass es durch die Blutentnahme zu einer akuten Reduktion der globalen Oxygenierung des

Hirngewebes und somit zu einer Reduktion der zerebralen Sauerstoffversorgung kommt [46].

Daher untersuchten wir in der aktuellen Studie einerseits die gleichen Phasen der Blutentnahme wie damals mittels NIRS unter jetzt standardisierten Bedingungen, um die Aussagen bezüglich der unterschiedlichen Effekte auf das zerebrale Blutvolumen und die zerebrale Oxygenierung zu bestätigen. Andererseits führten wir bei jedem Kind eine zweite Messung mit veränderter Aspirationsgeschwindigkeit bei sonst gleichen Bedingungen durch, unter der Annahme, dass eine langsamere Entnahmegeschwindigkeit weniger Veränderungen auslösen wird. Wir verlängerten in der vorliegenden Studie die Nachbeobachtungszeit, da in unserer früheren Studie, in der ein Nachlauf über 10 Minuten aufgezeichnet wurde, nicht immer die Ausgangswerte wieder erreicht worden waren.

4.1.1 Vergleich der Ergebnisse mit der vorausgegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe

Bei den Messungen mit „schneller“ Aspiration, die den durchschnittlichen Bedingungen der vorangegangenen Messreihe entsprachen, zeigte sich während der Blutentnahme eine signifikante Reduktion des O₂Hb. Ursache ist am ehesten die Entnahme sauerstoffgesättigten Blutes aus der Aorta, vergleichbar mit einem „steal-effect“ distal des Abgangs der hirnversorgenden Gefäße. Der Oxygenierungsabfall konnte in gleicher Ausprägung auch während der Mischblutinjektion und der Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung nachgewiesen werden. 5 Minuten nach der Spülung war die Abnahme noch tendenziell vorhanden. Danach lag die Konzentration des O₂Hb wieder im Ausgangsniveau. Die Rückgabe eines Teils des Blutes führt demzufolge nicht zu einer sofortigen Normalisierung der Hämoglobinoxygenierung.

Die Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins verblieb auch unter den standardisierten Messbedingungen in allen Phasen der Blutentnahme unverändert. Ein tendenzieller Anstieg in den späten Phasen des Nachlaufs kann auf zeitversetzte hämodynamische Regulationsstörungen hindeuten. Die

Beobachtung geht mit einem zeitgleich zu beobachtenden, tendenziellen Sättigungsabfall einher. Aufgrund des späten Auftretens, einer Vielzahl an blutentnahmeunabhängigen Einflussfaktoren, die zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung führen können, und wegen einer, bei frühzeitigem Abbruch anderer Messungen, unter 36 liegenden Fallzahl, ist diesbezüglich die Aussagekraft jedoch stark eingeschränkt.

Das CBV nahm zum Zeitpunkt der Blutaspiration um 0,07 ml/100g Hirngewebe (das entspricht 2-4% bei einem CBV von 2-4 ml/100g Hirngewebe [58]) und damit in gleichem Maße wie in der ersten Studie (0,07 ml/100g Hirngewebe) signifikant ab. Während diese Reduktion zuvor jedoch nur in der Aspirationsphase nachweisbar war, zeigte sich jetzt eine signifikante Reduktion bis zur Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung. Sie betrug im Durchschnitt 0,1 ml/100g Hirngewebe (entsprechend 2,5-5% des CBV). Das CBV ist abhängig vom zentralen Venendruck, dem zerebralen Gefäßtonus und möglicherweise auch der Rekrutierung von Kapillaren. Es entspricht rechnerisch vereinfacht der Summe von O_2Hb und HHb , also dem tHb . In Analogie dazu zeigte das tHb einen signifikanten Abfall während der Blutentnahme, der jedoch bis 5 Minuten im Anschluss signifikant blieb. Zumindest tendenziell war zeitgleich auch eine Reduktion des CBV zu beobachten. Bei Abhängigkeit von O_2Hb und HHb ist bei unverändertem HHb die Abnahme des CBV während der Blutentnahme vor allem der Reduktion des O_2Hb zuzuschreiben. Ein zum Ende des erfassten Nachlaufs tendenzieller Anstieg des CBV und des tHb ist demnach wiederum durch den oben beschriebenen HHb Anstieg zu dieser Zeit erklärbar. Als Ursache für die Abnahme des CBV scheint zusätzlich, neben dem Entzug roter Blutkörperchen, der zerebrale Gefäßtonus von besonderer Relevanz zu sein, da sich dieser auch auf den beobachteten Abfall des HbD (siehe unten) auswirkt.

In Konformität zur früheren Messreihe ließ sich erneut eine hochsignifikante Reduktion des HbD während der Blutentnahme nachweisen. Die Änderungen des HbD spiegeln Änderungen im CBF mit höherer Sensitivität als das tHb wider, was Tsuji et al. an neugeborenen Ferkeln nachweisen konnte [68]. Es hängt außerdem vom zerebralen Sauerstoffbedarf und der Verteilung des

Blutvolumens zwischen arteriellem, kapillärem und venösem Gefäßsystem ab. Eine Reduktion des CBF kann Folge einer Vasokonstriktion sein, die physiologisch bei einem plötzlichen Blutdruckanstieg auftritt. Ein solcher Blutdruckanstieg kann wiederum durch eine rasche, arterielle Volumengabe, wie sie im Rahmen einer Blutentnahmeprozedur vorkommt, induziert worden sein [11] (Weitere Ausführungen zu dieser Studie [11] folgen weiter unten in diesem Abschnitt). Auch ein gesteigerter Sauerstoffverbrauch oder eine gesteigerte Sauerstoffextraktion kann bei vermindertem CBF und gleichbleibendem Sauerstoffbedarf zu einem Abfall des HbD führen. Da wir jedoch eine konstante Konzentration des HHb gemessen haben, ist eine Zunahme der Sauerstoffextraktion aus dem Blut, wenn vorhanden, allenfalls gering. In diesem Fall scheint deshalb dieser Mechanismus als Ursache für die HbD Reduktion von untergeordneter Bedeutung zu sein. Bezüglich des CBF muss eine Arbeit von Lott et al, die dopplersonographisch die Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri anterior während Blutentnahmen aus einem NAK gemessen haben, diskutiert werden [34]. Insbesondere bei hoher Position des NAK (Th 6-10) nahm die Blutflussgeschwindigkeit bei Aspiration von 2 ml über 20 Sekunden ab und bei Injektion der gleichen Menge über 20 Sekunden im Vergleich zum Ausgangsniveau zu. Der Nachlauf im Anschluss an die Blutentnahmeprozedur wurde nicht erfasst. Diese Studie unterstützt unsere Vermutung, dass es initial, bei Aspiration, zu einem reduzierten CBF durch Volumenentzug kommt. Ferner kann spekuliert werden, dass, bei laut dieser Studie erhöhter Blutflussgeschwindigkeit über der A. cerebri anterior, die Reduktion des intrazerebralen Blutflusses während der Volumengabe vornehmlich an einer Vasokonstriktion liegt.

Der tendenzielle, in der nach Bonferroni korrigierten Auswertung nicht signifikante Anstieg der HF reflektiert möglicherweise eine kompensatorische Antwort auf einen akuten hämodynamisch relevanten Volumenverlust, der zu einer Reduktion des CBV und des CBF beitragen kann. Diese Beobachtung ist mit dem Ergebnis unserer ersten Studie vergleichbar. Das Blutdruckverhalten während der Blutentnahme konnte aufgrund des Versuchsaufbaus auch in dieser Studie nicht dokumentiert werden, zeigte nach der Blutentnahme jedoch

auch jetzt keine signifikanten Abweichungen im Vergleich zum Ausgangswert. Ob es während des Blutentnahmemanövers zu Schwankungen des Blutdruckes kommt, kann daher nicht ausgeschlossen werden. Diesbezüglich weisen Untersuchungen an 4 Kindern durch Butt et al. auf einen Anstieg des systolischen und des diastolischen Blutdrucks und einen durch Mikrobällchen dopplersonographisch sichtbaren retrograden Blutfluss bei arterielle Bolusinjektion mit einer Geschwindigkeit von 0,5-1ml/s hin. Mit Geschwindigkeiten von 0,1 - 0,2 ml/s waren diese Phänomene vermeidbar [11]. Butt et al. erklärten dies mit einer Drucktransmission über das Gefäßsystem, deren Ausprägung abhängig vom Injektionsvolumen und der Injektionsgeschwindigkeit war. In Kenntnis der genannten Studie injizierten wir zwar unter standardisierten Bedingungen gleichmäßig 0,05 ml Mischblut bzw. 0,1 ml physiologische Kochsalzlösung pro Sekunde. Bei der Mischblutgabe handelte es sich jedoch um ein größeres Volumen als bei den Messungen von Butt et al, so dass ein Effekt auf die Hämodynamik des Kindes möglich ist. Der Einfluss der Volumengabe auf die zerebrale Oxygenierung lässt sich nicht abschließend beurteilen. Wie schon zuvor erläutert kann ein möglicherweise unregistrierter Blutdruckanstieg über Vasokonstriktion die von uns beobachtete anhaltende Reduktion des HbD erklären. Es kann spekuliert werden, ob dies durch Reduktion der Injektionsgeschwindigkeit von Mischblut und physiologischer Kochsalzlösung im Rahmen der Blutentnahmeprozedur vermieden werden kann.

Insgesamt konnten wir im wesentlichen eine Übereinstimmung der Ergebnisse beider Studien unserer Arbeitsgruppe feststellen. Den Grund für eine Reduktion von O₂Hb, CBV und HbD sehen wir neben einem Volumenverlust in späteren Blutentnahmephase zusätzlich im Auftreten von Kompensationsmechanismen wie Vasokonstriktion, wobei diese möglicherweise durch eine zu schnelle Volumengabe nach der Blutentnahme noch verstärkt werden. Dabei spielt eventuell auch ein gestörtes Reaktionsmuster der hämodynamischen Autoregulation bei unreifem Gefäßendothel sehr kleiner Frühgeborener eine Rolle.

4.1.2 Vergleich der unterschiedlichen Blutentnahmegeschwindigkeiten

Entgegen unseren Erwartungen kam es trotz Halbierung der Aspirationsgeschwindigkeit zu einem O₂Hb Abfall mit identischem Signifikanzniveau wie bei der „schnellen“ Aspiration. Allerdings imponiert sie in der graphischen Darstellung durchgehend etwas weniger ausgeprägt und bei alleiniger Durchführung eines gepaarten T-Test wäre während der Aspiration ein formal signifikanter ($p = 0,045$) Unterschied aufgefallen. Wie bei der „schnellen“ Aspiration konnte ein tendenzieller O₂Hb Abfall noch bis 5 Minuten nach der Blutentnahme beobachtet werden. Beim HHb war erwartungsgemäß keine signifikante Änderung feststellbar. Das CBV war während der Blutentnahme bis zur Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung signifikant reduziert und zeigte, wie auch die zeitgleich hochgradig signifikant verminderte HbD, schon 5 Minuten nach der Blutentnahme keine signifikante Änderung mehr. Beide Parameter waren in dieser Phase bei den Messungen mit „schneller“ Aspiration zumindest im gepaarten T-Test noch signifikant vermindert. Erstaunlich ist die im Gegensatz zur „schnellen“ Aspiration signifikant erhöhte Herzfrequenz während der Aspiration und Mischblutgabe und ein Anstieg des mittleren Blutdrucks bis 10 Minuten nach der Blutentnahme. Möglicherweise handelt es sich beim Herzfrequenzanstieg um eine Reaktion auf einen prolongierten hypotensiven Reiz bei längerer Volumenentnahmezeit und nachfolgend um eine überschüssende Gegenregulation des Blutdrucks.

Eine Reduktion der Abnahmegeschwindigkeit auf 0,05 ml/s hat demnach trotz einem möglicherweise etwas geringer ausgeprägtem Abfall des O₂Hbs und andedeuteter, etwas rascherer Rückkehr zu den Ausgangswerten von CBV und HbD keinen sicher erkennbaren positiven Effekt auf möglicherweise schädliche Einflüsse von Blutentnahmen auf das Frühgeborene. Durch physiologische Reaktionsmuster auf den Volumenentnahmereiz ist sogar ein negativer Effekt auf die Hämodynamik nicht auszuschließen. Eine weitere Reduktion der Abnahmegeschwindigkeit wäre durch die Gefahr von Koagelbildung im reinjizierten Mischblut limitiert.

Eine Untersuchung mit gleicher Zielsetzung wie unsere wurde ebenfalls mittels NIRS zeitgleich von einer Arbeitsgruppe um Schulz durchgeführt [48]. Sie führte 30 Messpaare an 20 Frühgeborenen (medianes Gestationsalter 30 SSW, medianes Geburtsgewicht 1170 g) durch. Bei jedem Kind wurden in alternierender Reihenfolge 2 Blutentnahmen (je 2,3 ml) über einen NAK in hoher Position, eine in 20 s (2 ml über 15 s, 0,3 ml über 5 s) und eine in 40 s (2 ml über 30 s, 0,3 ml über 10 s), durchgeführt. Die ersten 2 ml der ersten, die gesamten 2,3 ml der zweiten Blutentnahme wurde anschließend reinjiziert. Zuletzt wurde das Katheterlumen mit 2 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült. Zwischen den Blutentnahmen lagen ca. 10 Minuten. Eine getrennte Auswertung späterer Blutentnahmephasen wurde nicht unternommen. Es konnte ein Abfall des O_2Hb und des CBV und ein Anstieg des HHb bei der Aspiration über 20 s aufgezeigt werden, während bei einer Aspirationsgeschwindigkeit über 40 s keine signifikanten Änderungen der NIRS Parameter festgestellt wurden. Der Unterschied zu unserem Ergebnis kann verschiedene Gründe haben. So lag die Abnahmegeschwindigkeit bei einem geringeren Blutentnahmevolumen mit ca. 0,13 ml/s bei der Aspiration über 20 s höher als bei uns. Möglicherweise kommt es bei einem so ausgeprägten Verlust an oxygeniertem Hämoglobin zu einer Steigerung der Sauerstoffextraktion des zerebral zirkulierenden Blutes, was den bei unseren Messungen fehlenden Anstieg des HHb erklären kann. Andererseits lag die Abnahmegeschwindigkeit bei der Aspiration über 40 s mit ca. 0,07 ml/s unter der unserigen mit ca. 0,1 ml/s, was die im Vergleich zu unserer Studie geringere Auswirkung auf O_2Hb und CBV begründen kann. Hier muss auch das geringere Blutentnahmevolumen bedacht werden, da wir bei einer Aspiration von insgesamt 3,3 ml über 80 s mit einer Geschwindigkeit von ca. 0,05 ml/s noch signifikante Auswirkungen auf die NIRS Parameter wie oben beschrieben beobachten konnten. Dies wirft die Frage auf, welchen Einfluss das Blutentnahmevolumen auf die zerebrale Oxygenierung hat und ob durch mehrfache „kleine“ Blutentnahmen ein Abfall der zerebralen Sauerstoffversorgung verhindert werden kann. Schulz et al. geben an, keine signifikanten Änderungen der registrierten Parameter während der Rückgabe

des entnommenen Blutes und der Kochsalzspülung des Katheters festgestellt zu haben. Bei nichtstandardisiertem Vorgehen bei der Volumeninjektion und unter Berücksichtigung der Studien von Butt et al [11] und Lott et al [34] (siehe 4.1.1), darf ein fehlender Effekt dieser Blutentnahmephasen bezweifelt werden. Weitere Ursachen für das von uns diskrepante Ergebnis der Studie von Schulz et al. können die geringere Fallzahl, die reifere und schwerere Population und das deshalb durchschnittlich geringere Verhältnis von Körpervolumen zum Körpergewicht sein. Beim Studienaufbau muss auf die Abweichung vom klinischen Alltag hingewiesen werden, da wir die Auswirkungen regulär durchgeführter Blutentnahmen untersuchten, hier jedoch in kurzen Abständen 2 Blutentnahmen und Reinjektionen durchgeführt wurden. Es ist nicht nur denkbar, sondern nach den oben beschriebenen Ergebnissen sogar wahrscheinlich, dass nach dem gewählten Abstand von 10 Minuten noch keine ausreichende Stabilität der kreislaufregulierenden Prozesse erreicht ist, um eine erneute Intervention physiologisch zu beantworten.

4.2 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Es bleibt unklar, ob der Abfall des CBV und der zerebralen Oxygenierung während der Blutentnahme aus dem NAK von klinischer Relevanz ist und somit einen weiteren Risikofaktor für Entwicklung von Hirnblutung und PVL des kleinen Frühgeborenen darstellt.

Die Inzidenz von Hirnblutungen bei Frühgeborenen ist an den ersten Lebenstagen am höchsten. So treten 50% am ersten, 25% am zweiten und 15% der Hirnblutungen am dritten Lebenstag auf [65]. Damit liegen die Blutentnahmen über einen NAK, wie sie von uns untersucht wurden, genau in dieser kritischen Phase. Zweiter Faktor für ein erhöhtes Risiko eine Hirnblutung zu entwickeln ist die Unreife des Frühgeborenen. Liegt dieses Risiko in der 25. SSW noch bei bis zu 50%, so sinkt es bis zur 28. SSW auf höchstens 20% ab. Die Gefäße der germinalen Matrix Frühgeborener sind sehr vulnerabel. Plötzliche Blutdruckschwankungen, Ischämie, Hypoxie, Azidose und

Gerinnungsstörungen wurden als Risikofaktoren für die Entstehung von Hirnblutungen, genannt. Unsere Studie gibt einen Hinweis, dass es nach Blutentnahmen über einen NAK in hoher Position zumindest über einige Minuten zu einem Abfall der zerebralen Sauerstoffversorgung kommt.

Die periventrikuläre weiße Substanz ist besonders vulnerabel für hypoxisch-ischämische Läsionen, bedingt durch die Lage zwischen den Versorgungsgebieten der vom Kortex ausgehenden Arterien und ventrikulofugalen Gefäßen. Bei einer Infarzierung entstehen Nekrosen, die sich zystisch umbilden und morphologisch das Bild einer PVL bieten. Frühgeborene mit PVL zeigen zu einem erheblichen Anteil motorische und intellektuelle Entwicklungsstörungen [65]. In diesem Zusammenhang könnte der von uns während der Blutentnahme über den NAK beobachtete Abfall des HbD von Bedeutung sein. Postuliert man eine damit einhergehende Reduktion der zerebralen Durchblutung, so könnte dies ein Risikofaktor für die Entwicklung der Ischämie bedingten PVL sein.

Der Abfall des CBF lässt auf Fluktuationen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit schließen und ist neben Blutdruckschwankungen ein relevanter Faktor bei der Entwicklung von Hirnblutungen, besonders bei beatmeten Frühgeborenen mit RDS. Dies wurde von Miall-Allen [37] und Perlmann et al. [41] beschrieben. Die von Perlmann et al. untersuchten Frühgeborenen wiesen stabile oder fluktuierende Blutflussgeschwindigkeiten auf, die das Muster des simultan aufgezeichneten Blutdrucks reflektierten. 21 von 23 Kindern mit fluktuierenden zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten und konkomittierenden Blutdruckschwankungen, jedoch nur 7 der 27 Frühgeborenen mit stabilen Mustern, entwickelten eine Hirnblutung. Miall-Allen et al. [37] identifizierten eine lang anhaltende Hypotension als Risikofaktor für die Entwicklung von Hirnblutungen.

Ob es während der Blutentnahmen zu ausgeprägten Blutdruckschwankungen kommt, konnte bei unserem Versuchsaufbau aus beschriebenen Gründen nicht ermittelt werden und kann daher auch nicht ausgeschlossen werden. Die erhöhte Herzfrequenz insbesondere bei der „langsamen“ Blutentnahme erlaubt keine sicheren Rückschlüsse, könnte jedoch im Rahmen der

Kompensationsmechanismen einer ausgeprägten hypotensiven Situation nach prolongierter Volumenreduktion aufgetreten sein. In diesem Zusammenhang ist möglicherweise auch der länger anhaltende Blutdruckanstieg im Anschluss an die „langsame“ Blutentnahme zu sehen. Die klinische Bedeutung einer solchen Kreislaufreaktion wird durch die im Folgenden beschriebene experimentelle Studie von Goddard-Finegold et al. verdeutlicht [24]. An neugeborenen Beaglen konnte demonstriert werden, dass ein akuter Blutverlust, gefolgt von einer Volumenexpansion, wie sie klinisch bei den beschriebenen Blutentnahmen aus einem NAK auftreten, der wirkungsvollste Auslöser einer Hirnblutung darstellt. Die Hunde wurden in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe wurde einer Volumenexpansion von 15% unterzogen, die zweite Gruppe einem Volumenentzug, der eine Hypotension induzierte mit anschließender Reinfusion des entnommenen Volumens, und die dritte Gruppe einem gleichen Volumenentzug ohne nachfolgende Reexpansion. 3 der 4 Hunde der zweiten Gruppe entwickelten ausgedehnte Hirnblutungen. Dagegen konnten in der ersten und dritten Gruppe nur mikroskopisch sichtbar, subependymale Blutungen bei zweien respektive einem von je 4 Welpen nachgewiesen werden. Initial reagiert ein Frühgeborenes auf einen akuten Blutverlust mit Tachykardie sowie Hypotension. Wenn die kardialen Kompensationsmechanismen versagen und sich eine Azidose einstellt, kann es zu einer Verstärkung der Hypotension durch eine Bradykardie kommen. An diesem Punkt reagiert das Neugeborene mit einer peripheren Vasokonstriktion und einer Dilatation der Gefäße von Gehirn und Myokard. Wird unter diesen Bedingungen Volumen gegeben, führt dies pathophysiologisch zu einem übernormalen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks. Bei den neugeborenen Beaglen der zweiten Gruppe konnte ein erhöhter mittlerer arterieller Blutdruck bis zu 70 Minuten nach der Volumengabe dokumentiert werden. Des weiteren kommt es zu einem überschüssenden Anstieg des Blutflusses im Gehirn, was Untersuchungen am neugeborenen Pavian belegen [22], wenn eine schnelle Wiederherstellung des Blutdrucks nach einer akuten, durch Blutverlust induzierten Hypotension, erfolgt. Volumenexpansion bei maximal dilatiertem zerebralen Gefäßbett, in Kombination mit unreifen Gefäßen der germinalen Matrix, könnte demnach in

der Genese von Blutungen eine große Rolle spielen. Natürlich werden bei klinisch durchgeführten Blutentnahmen deutlich geringere Volumina entzogen und injiziert, so dass direkte Rückschlüsse auf diese experimentellen Arbeiten nicht möglich sind.

Bei 9 der 48 im Rahmen unserer Studie untersuchten Frühgeborenen trat eine Hirnblutung auf. Eins entwickelte eine Blutung I. Grades, bei sieben trat eine Blutung II. Grades auf und bei einem kam es zu einer Blutung IV. Grades. Drei dieser Kinder verstarben im Laufe des Krankenhausaufenthaltes. Acht Betroffene waren vor der 27. SSW geboren. Insgesamt acht Kinder waren mit einem Gestationsalter unter 26 Wochen geboren und gehörten damit zum Kollektiv mit besonders hohem Risiko. Bei drei dieser kam es zu einer IVH. Nach dem von uns gewählten Studiendesign konnte es allerdings nicht das Ziel der Studie sein, einen direkten Zusammenhang zwischen Blutentnahmen oder Entnahmegeschwindigkeiten und der Entwicklung von Hirnblutungen aufzuzeigen, zumal bei jedem Frühgeborenen Untersuchungen in beiden Abnahmemodi durchgeführt wurden. Je nach Bedarf und Notwendigkeit mussten selbstverständlich unabhängig von unserer Studie zusätzliche Blutentnahmen unter nicht standardisierten Bedingungen durchgeführt werden. Zudem findet sich in jeder klinischen Studie eine Vielzahl weiterer Störfaktoren. Nach unseren Ergebnissen muss jedoch diskutiert werden, ob eine Reduktion der Abnahmegeschwindigkeit auf unter 0,05 ml/s zwar einerseits zu einem statistisch nicht signifikanten O₂Hb Abfall und leicht verkürzten Veränderungen des CBV und der zerebralen Oxygenierung führt, andererseits jedoch hämodynamische Reaktionen auslöst, die theoretisch mit einer erhöhten Inzidenz intrazerebraler Blutungen assoziiert sein können.

Die Unreife eines Frühgeborenen und die Tatsache, dass die Blutentnahme bei einem Frühgeborenen kein einmaliges Ereignis ist, sondern dass sie häufig durchgeführt wird, darf nicht außer acht gelassen werden. Besonders die kranken Frühgeborenen benötigen zum einen zahlreiche diagnostische Blutentnahmen und sind zum anderen anfälliger für die Entwicklung einer Hirnblutung.

4.3 Schlussfolgerungen und weitere Fragestellungen

Ziel der Studie war es, zum einen unter kontrollierten Bedingungen das Ergebnis der vorausgegangenen Arbeit unserer Gruppe zu bestätigen, in der die Blutentnahmen „wie üblich“, das heißt ohne bestehenden Standard von jeder Krankenschwester unterschiedlich, durchgeführt wurden. Des weiteren sollten durch Variation der kontrollierten Bedingungen, in diesem Fall der Blutentnahmegeschwindigkeit, Maßnahmen zur Optimierung der Blutentnahmen aus einem NAK bei sehr kleinen Frühgeborenen ermittelt werden.

Dass die beschriebenen Blutentnahmen zu einer Reduktion des CBV, des HbD und der zerebralen Oxygenierung führen, konnte – unabhängig von der Abnahmegeschwindigkeit – bestätigt werden.

Eine Reduktion der Abnahmegeschwindigkeit auf unter 0,05 ml/s kann allerdings nicht pauschal empfohlen werden, da ein Beweis für geringere Auswirkungen auf die zerebrale Oxygenierung nicht erfolgen konnte. Tendenziell scheinen die Veränderungen, insbesondere im Verlauf von HbD und CBV, kürzer anzuhalten und, wenn auch nicht signifikant, weniger ausgeprägt zu sein. Es ist jedoch auf den besonders nach „langsamer“, Aspiration beobachteten Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg hinzuweisen, wobei es sich um Reaktionen auf eine Hypotension nach prolongiertem Volumenverlust handeln könnte. Diese weisen eine besondere Bedeutung bei der Genese von Hirnblutungen auf [24].

Es ist denkbar, dass eine geringere Blutentnahmemenge alleine, oder mit einer langsamen Blutentnahme kombiniert, zu einer Verhinderung der beschriebenen hämodynamischen Reaktionen durch Vermeiden eines anhaltenden Volumenmangels führt, ohne zu ausgeprägteren Veränderungen der zerebralen Oxygenierung zu führen. Die Variation des Blutentnahmevolumens war zeitgleich Gegenstand einer Studie unserer Arbeitsgruppe. Einen weiteren Ansatz stellt die Variation des Tempos der Mischblutrückgabe dar. Positive Effekte hiervon lassen die beschriebenen Studien von Butt et al. [11] und Goddard et al. [24] vermuten. Kapilläre oder peripher-venöse Blutentnahmen,

sowie Blutentnahmen aus einem Nabelvenenkatheter (NVK) stellen Alternativen zur Blutentnahme aus dem NAK dar. Kapilläre Blutentnahmen lösen häufig Weinen des Kindes aus, was nach Brazy et al. ebenfalls mit Änderungen des CBV und einem Abfall der zerebralen Oxygenierung einhergeht [6]. Die Auswirkungen auf Hämodynamik und Sauerstoffversorgung bei Volumenentzug über einen NVK ist Gegenstand laufender Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe, wobei sich ein zuverlässiger Rücklauf, d.h. eine problemlose Aspiration, schwierig gestaltet. Ergebnisse einer, im Studiendesign und Patientenkollektiv unserer Arbeit vergleichbaren, aktuellen Studie von Bray et al., die Blutentnahme und Reinjektion über NAK und NVK mittels NIRS verglichen, weisen allerdings auf eine stärker ausgeprägtere Reduktion von O₂Hb, CBV und HbD bei Blutentnahme aus einem NVK hin [5]. Zusätzlich konnte in dieser Studie interessanterweise eine Reduktion der durch eine Blutentnahme über einen NAK induzierten Effekte nach Gabe von Ibuprofen zur PDA Prophylaxe aufgezeigt werden.

Um das Risiko neurologischer Langzeitschäden sehr kleiner Frühgeborener zu minimieren, kann nach dieser Studie abschließend also keine Verhaltensrichtlinie zur optimierten Blutentnahme angegeben werden. Um so wichtiger erscheint es jedoch, wegen der Reduktion des O₂Hb, des CBV, der HbD und der hämodynamischen Alterationen, die Notwendigkeit jeder Blutentnahme, insbesondere bei unreifen Frühgeborenen, kritisch zu hinterfragen. Das Blutentnahmevolumen sollte so gering wie möglich bleiben. Nach Auftreten einer Hypotonie sollte die Volumengabe besonders vorsichtig erfolgen.

Es bleibt festzustellen, dass eine definitive Aussage bezüglich der pathophysiologischen Bedeutung des Reaktionsmusters auf die Blutentnahme aus einem NAK bei sehr kleinen Frühgeborenen bisher nicht gelungen ist. Zur Vermeidung möglicherweise schädigender Situationen bedarf es daher weiterer Studien mit spezifischen Fragestellungen, um die Blutentnahmeprozedur zu optimieren.

5. Zusammenfassung

Bereits in einer ersten Studie konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass Blutentnahmen aus einem Nabelarterienkatheter bei kleinen Frühgeborenen eine Abnahme des zerebralen Blutvolumens und der zerebralen Oxygenierung induzieren. Veränderungen der zerebralen Hämodynamik und Oxygenierung erhöhen das Risiko für die Entwicklung peri- und intraventrikulärer Blutungen und späterer periventrikulärer Leukomalazie bei unreifen Frühgeborenen. Neurologische Langzeitschäden sind die Folge. In dieser Studie sollte daher untersucht werden, ob die durch Blutentnahmen induzierten Veränderungen durch Reduktion des Blutentnahmetempos vermeidbar sind.

Änderungen des zerebralen Blutvolumens und der zerebralen Oxygenierung wurden mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) gemessen. Dabei wird die Transparenz des Hirngewebes für nahinfrarotes Licht genutzt um Konzentrationsänderungen von oxygeniertem Hämoglobin (O_2Hb) und desoxygeniertem Hämoglobin (HHb) festzustellen. Aus den Konzentrationen dieser Chromophore können das zerebrale Blutvolumen (CBV) und die zerebrale Oxygenierung (HbD) berechnet werden.

48 Frühgeborenen (480-1490 g, 23-34 SSW) wurde am ersten und zweiten Lebenstag in randomisierter Reihenfolge unterschiedlich schnell Blut entnommen. Die NIRS- und die Vitalparameter wurden zeitgleich aufgezeichnet und analysiert. Bei der schnelleren Blutentnahme konnte eine signifikante Reduktion der zerebralen Sauerstoffversorgung (Abfall von O_2Hb , CBV und HbD) bestätigt werden. Entgegen unseren Erwartungen führte auch die langsamere Blutentnahme zu einer signifikanten Reduktion der Parameter. Es zeigten sich keine signifikant unterschiedlichen Effekte zwischen schneller und langsamer Entnahmegeschwindigkeit.

Wegen der Vulnerabilität sehr kleiner Frühgeborener in den ersten Lebenstagen sollte jede Blutentnahme in dieser Phase stets kritisch auf ihre Notwendigkeit überprüft werden, um Risiken für das Kind zu minimieren. Mittels weiterer Studien sollte eine Optimierung des Ablaufs der Blutabnahmen erzielt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. **Barfield, C., Yu, V., Noma, O., et al. (1999):**
Cerebral blood volume measured using near-infrared spectroscopy and radiolabels in the immature lamb brain.
Pediatr. Res. 46, 50-56.
2. **Barrington, K.J. (2000):**
Umbilical artery catheters in the newborn: effects of heparin.
Cochrane database Syst. Rev. 2000(2), CD000507.
3. **Barrington, K.J. (2000):**
Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter design (end vs. side hole).
Cochrane database Syst. Rev. 2000(2), CD000508.
4. **Barrington, K.J. (2000):**
Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter materials.
Cochrane database Syst. Rev. 2000(2), CD000949.
5. **Bray, M., Stucchi, I., Fumagalli, M., Pugni, L., Ramenghi, L., Agosti, M., Mosca, F. (2003):**
Blood Withdrawal and Infusion via Umbilical Catheters: Effect on Cerebral Perfusion and Influence of Ibuprofen
Biol. Neonate 84, 187-193.
6. **Brazy, J. (1988):**
Effects of crying on cerebral blood volume and cytochrome aa3.
J. Pediatr. 112, 457-61.
7. **Brazy, J. (1991):**
Near-infrared spectroscopy.
Clin. Perinatol. 18(3), 519-34.
8. **Brun, N., Moen, A., Borch, K., Saugstad, O., Greisen, G. (1997):**
Near-infrared monitoring of cerebral tissue oxygen saturation and blood volume in newborn piglets.
Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.) 273, H682-H686.
9. **Bucher, H.U., Edwards, A.D., Lipp, A.E., Duc, G. (1993):**
Comparison between near infrared spectroscopy and ¹³³xenon clearance for estimation of cerebral blood flow in critical ill preterm infants.
Pediatr. Res. 33, 56-60.
10. **Bucher, H.U., Moser, T., v. Siebenthal, K., Keel, M., Wolf, M., Duc, G. (1995):**
Sucrose reduces pain reaction to heel lancing in preterm infants: a placebo-controlled, randomized and masked study.
Pediatr. Res. 38, 332-5.

11. **Butt, W., Gow, R., Whyte, H., Smallhorn, J., Koren, G. (1985):**
Complications resulting from use of arterial catheters: retrograde flow and rapid elevation in blood pressure.
Pediatrics 76, 250-254.
12. **Cooper, C.E., Elwell, C.E., Meek, J.H., Matcher, S.J., Wyatt, J.S., Cope, M., Delpy, D.T. (1996):**
The noninvasive measurement of absolute cerebral deoxyhemoglobin concentration and mean optical path length in the neonatal brain by second derivative near infrared spectroscopy.
Pediatr. Res. 39, 32-38 192.
13. **Cowan, F., Thoresen, M. (1987):**
The effects of intermittent positive pressure ventilation on cerebral arterial and venous blood flow velocities in the newborn infant.
Acta Pædiatr. Scand. 76(2), 239-247.
14. **Delpy, D.T., Cope, M., van der Zee, P., Arridge, S., Wray, S., Wyatt, J.S. (1988):**
Estimation of optical pathlength through tissue from direct time flight measurement.
Phys. Med. Biol. 33 (12), 1433-1442.
15. **Dörner, K. (1992):**
Klinische Chemie.
Stuttgart: Enke.
16. **Duncan, A., Meek, J.H., Clemence, M., Elwell, C.E., Fallon, P., Tyszczuk, L., Cope, M., Delpy, D.T. (1996):**
Measurement of cranial optical pathlength as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy.
Lancet ii. 770-771.
17. **Edwards, A.D., McCormick, D.C., Roth, S.C., Elwell, C.E., Peebles, D.M., Cope, M., Wyatt, J.S., Delpy, D.T., Reynolds, E.O.R. (1992):**
Cerebral hemodynamic effects of treatment with modified natural surfactant investigated by near infrared spectroscopy.
Pediatr. Res. 32, 532-536.
18. **Edwards, A. D. (1995):**
Near infrared spectroscopy.
Eur. J. Pediatr. 154(3), 19-21.
19. **Escobar, G.J., Littenberg, B., Petitti, D.B. (1991):**
Outcome among surviving very low birthweight infants: a meta-analysis.
Arch. Dis. Child. 66(2), 204-11.

20. **Finnström, O.**, Olausson, P.O., Sedin, G., Serenius, F., Svenningsen, N., Thiringer, K., Tunell, R., Wennergren, M., Wesström, G. (1997):
The Swedish national prospective study on extremely low birth weight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care.
Acta Pædiatr. 86, 503-511.
21. **Finnström, O.**, Otterblad Olausson, P., Sedin, G., Serenius, F., Svenningsen, N., Thiringer, K., Tunell, R., Wesström, G. (1998):
Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birth weight infants: follow-up results from the Swedish national prospective study.
Acta Pædiatr. 87(10), 1055-1060.
22. **Fitch, W.**, MacKenzie, E.T., Harper, A.M. (1975):
Effect of sympathectomy on the autoregulation of cerebral blood flow.
In: Harper, M., Jennet, B., Miller, D. and Rowan, J., (Eds): Blood flow and metabolism in the brain.
S. 2.12-2.16. New York: Churchill-Livingston
23. **Fletcher, M.A.**, Brown, D.R., Landers, S., Seguin, J. (1994):
Umbilical arterial catheter use: report of an audit conducted by the Study Group for Complications of Perinatal Care.
Am. J. Perinatol. 11(2), 49-9.
24. **Goddard-Finegold, J.**, Armstrong, D., Zeller, R. (1982):
Intraventricular hemorrhage following volume expansion after hypovolemic hypotension in the newborn beagle.
J. Pediatr. 100, 796-799.
25. **Goddard-Finegold, J.**, Louis, P., Rodriguez, D., David, Y., Contant, C., Rolfe, P. (1998):
Correlation of near infrared spectroscopy cerebral blood flow estimations and microsphere quantitations in newborn piglets.
Biol. Neonate 74, 376-384.
26. **Hack, M.**, Fanaroff, A.A. (1999):
Outcomes of children of extremely low birth weight and gestational age in the 1990's.
Early Hum. Dev. 53(3), 193-218.
27. **Hussain, N.**, Galal, M., Ehrenkranz, R.A., Herson, V.C., Rowe, J.C. (1998):
Pre-discharge outcomes of 22-27 weeks gestational age infants born at tertiary care centers in Connecticut: implications for perinatal management.
Conn. Med. 62(3), 131-137.
28. **Jöbsis, F.** (1977):
Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters.
Science 198, 1264-1267.

29. **Jöbsis**, F., Keizer, J.H., LaManna, J.C., Rosenthal, M. (1977):
Reflectance spectrophotometry of cytochrome aa₃ in vivo.
J. Appl. Physiol. 43, 858–872.
30. **Lammertsma**, A.A., Brooks, D.J., Beaney, R.P., et al. (1984):
In vivo measurement of regional cerebral haematocrit using positron
emission tomography.
J. Cereb. Blood Flow Metab. 4, 317-322.
31. **Lehninger**, A.L., Nelson, D.L., Cox, M.M. (1994):
Prinzipien der Biochemie, 2. Aufl.
Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag; s. bes. S. 129.
32. **Levene**, M.I., Fawer, C.L., Lamont, R.F. (1982):
Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the
preterm neonate.
Arch. Dis. Child. 57(6), 410-7.
33. **Lorenz**, J.M. (2000):
Survival of the extremely preterm infant in North America in the 1990s.
Clin. Perinatol. 27(2), 255-262.
34. **Lott**, J.W., Conner, G.K., Phillips, J.B. (1996):
Umbilical artery catheter blood sampling alters cerebral blood flow velocity
in preterm infants.
J. Perinatol. 16, 341-345.
35. **Menke**, J., Michel, E., Hillebrand, S., von Twickel, J., Jorch, G. (1997):
Cross-Spectral Analysis of Cerebral Autoregulation in High Risk Preterm
Infants during the Perinatal Period.
Pediatr. Res. 42, 690-699.
36. **Ment**, L.R., Duncan, C.C., Ehrenkranz, R.A., Lange, R.C., Taylor, K.J.,
Kleinman, C.S., Scott, D.T., Sivo, J., Gettner, P. (1984):
Intraventricular haemorrhage in preterm neonate: timing and cerebral
blood flow changes.
J. Pediatr. 104(3), 419-25.
37. **Miall-Allen**, V., de Vries, L., Dubowitz, L., Whitelaw, A. (1989):
Blood pressure fluctuation and intraventricular hemorrhage in the preterm
infant of less than 31 weeks' gestation.
Pediatrics 83, 657-661.
38. **Omar**, S., Greisen, G., Ibrahim, M., Youssef, A., Friis-Hansen, B. (1985):
Blood pressure responses to care procedures in ventilated preterm infants.
Acta Pædiatr. 74, 920-924.
39. **Papile**, L.A., Burstein, J., Burstein, R., Koffler, H. (1978):
Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage:
a study of infants with birth weight less than 1,500 gm.
J. Pediatr., 92(4), 529-534.

40. **Patel, H., Ryan, S W., Mc Lain, B. (1988):**
Sources of error in neonatal blood sampling
Arch. Dis. Child. 63, 752-753.
41. **Perlmann, J., McMenamin, J., Volpe, J.J. (1983):**
Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome.
Relation to the development of intraventricular hemorrhage.
N. Engl. J. Med. 309, 204-209.
42. **Perlmann, J., Volpe, J.J. (1983):**
Suctioning in the preterm infant: effects on cerebral blood flow velocity,
intracranial pressure and arterial blood pressure.
Pediatrics 72(3), 29-34.
43. **Reynolds, E.O.R., Meek, J. (1994):**
Prevention of periventricular hemorrhage.
Pediatrics 93(4), 677-679.
44. **Roll, C., Knief, J., Horsch, S., Hanssler, L. (2000):**
Effect of surfactant administration on cerebral hemodynamics and
oxygenation in premature infants - A near infrared spectroscopy study.
Neuropediatrics 31(1), 16-23.
45. **Roll, C., Horsch, S., Hüsing, J., Hanssler, L. (2000):**
Kleine Frühgeborene tolerieren die axilläre Temperaturmessung nicht
besser als die rektale.
Z. Geburtsh. Neonatol. 204, 193-197.
46. **Roll, C., Hüning, B., Käunicke, M., Krug, J., Horsch, S.(2000):**
Umbilical artery catheter blood sampling decreases cerebral blood volume
and oxygenation in very low birthweight infants.
Acta Pædiatr. 8, 862-6.
47. **Roll, C., Horsch, S., Knief, J., Hüsing, J., Hanssler, L. (2001):**
Vergleich der Effekte von endotrachealem Absaugen und
Surfactantapplikation auf Hämodynamik und Oxygenierung
Frühgeborener– Eine Nahinfrarotspektroskopie-Studie.
Z. Geburtsh. Neonatol. 205, 104-109.
48. **Schulz, G., Keller, E., Haensse, D., Arlettaz, R., Bucher, H.U., Fauchere, J.C. (2003):**
Slow blood sampling from an umbilical artery catheter prevents a decrease
in cerebral oxygenation in the preterm infant.
Pediatrics 111(1), e73-76.
49. **Shah, A., Kurth, C., Gwiazdowski, S., Chance, B., Delivoria-Papadopoulos, M. (1992):**
Fluctuations in cerebral oxygenation and blood volume during
endotracheal suctioning in premature infants.
J. Pediatr. 120, 769-774.

-
50. **Skov, L., Pryds, O., Greisen, G. (1991):**
Estimating cerebral blood flow in newborn infants: comparison of near infrared spectroscopy and ¹³³Xe clearance.
Pediatr. Res. 30, 570-573.
 51. **Skov, L., Ryding, J., Pryds, O., Greisen, G. (1992):**
Changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume during endotracheal suctioning in ventilated neonates.
Acta Pædiatr. 81(5), 389-393.
 52. **Skov, L., Hellström-Westas, L., Jacobsen, T., Greisen, G., Svenningsen, N.W. (1992):**
Acute changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume in preterm infants during surfactant treatment.
Neuropediatrics 23(3), 126-130.
 53. **Svenningsen, NW, Bjorklund L, Lindroth M (1997):**
Changing trend in perinatal management and outcome of extremely low birthweight (ELBW) infants.
Acta Pædiatr. Suppl. 422, 89-91.
 54. **Taylor, G.A. (1997):**
Recent advances in neonatal cranial ultrasound and Doppler techniques.
Clin. Perinatol. 24(3), 677-691.
 55. **The Victorian Infant Collaborative Study Group (1997):**
Improved outcome into the 1990s for infants weighing 500-999 g at birth.
Arch. Dis. Child. 77(2), F91-94.
 56. **The Victorian Infant Collaborative Study Group (1997):**
Outcome at 2 years of children 23-27 weeks' gestation born in Victoria in 1991-1992.
J. Paediatr. Child. Health 33(2), 161-165.
 57. **Tommiska, V., Heinonen, K., Ikonen, S., Kero, P., Pokela, M.L., Renlund, M., Virtanen, M., Fellman, V. (2001):**
A national short-term follow-up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996-1997.
Pediatrics 107(1), E2.
 58. **Tsuji, M., duPlessis, A., Taylor, G., Crocker, R., Volpe, J.J. (1998):**
Near infrared spectroscopy detects cerebral ischemia during hypotension in piglets.
Pediatr. Res. 44(4), 591-595.
 59. **Van de Bor, M., Van Bel, F., Lineman, R., Ruys, J.H. (1986):**
Perinatal factors and periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants.
Am. J. Dis. Child. 140(11), 1125-30.

60. **Van de Bor**, M., Verloove-Vanhorick, S.P., Brand, R., Keirse, M.J., Ruys, J.H. (1987):
Incidence and prediction of periventricular-intraventricular hemorrhage in very preterm infants.
J. Perinat. Dis. 15(4), 333-9.
61. **Villringer**, K., Minoshima, S., Hock, Ch., Obrig, H., Ziegler, S., Dirnagl, U., Schwaiger, M., Villringer, A. (1997):
Assessment of local brain activation. A simultaneous PET and near-infrared spectroscopy study.
Adv. Exp. Med. Biol. 413, 149-153.
62. **Volpe**, J.J. (1989):
Intraventricular hemorrhage in the premature infant – current concepts. Part I.
Ann. Neurol. 25(1), 3-11.
63. **Volpe**, J.J. (1989):
Intraventricular hemorrhage in the premature infant – current concepts. Part II.
Ann. Neurol. 25(2), 109-116.
64. **Volpe**, J.J. (1997):
Brain injury in the premature infant - from pathogenesis to prevention.
Brain Dev. 19(8), 519-534.
65. **Volpe**, J.J. (2000):
Neurology of the Newborn. 4.Ed.
Philadelphia: Saunders.
66. **Wood**, N.S., Marlow, N., Costeloe, K., Gibson, A.T., Wilkinson, A.R. (2000):
Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group.
N. Engl. J. Med. 343(6), 378-384.
67. **Wray**, S., Cope, M., Delpy, D.T., Wyatt, J.S., Reynolds, E.O.R. (1988):
Characterisation of near infrared absorption spectra of cytochrome aa₃ and haemoglobin for non-invasive monitoring of cerebral oxygenation.
Biochim. Biophys. Acta 933, 184-192.
68. **Wyatt**, J.S., Cope, M., Delpy, D.T., Richardson, C.E., Edwards, A.D., Wray, S., Reynolds, E.O.R. (1990):
Quantitation of cerebral blood volume in human infants by near infrared spectroscopy.
J. Appl. Physiol. 68(3), 1086-1091.
69. **Wyatt**, J.S., Cope, M., Delpy, D.T., Van der Zee, P., Arridge, S., Edwards, A.D., Reynolds, E.O.R. (1990):
Measurement of optical pathlength for cerebral near-infrared spectroscopy in newborn infants.
Dev. Neurosci. 12, 140-144.

7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Lambert-Beersches-Gesetz_____	Seite 18
Abbildung 2:	Absorptionsspektren von Hämoglobin (modifiziert nach Wray [67])_____	Seite 20
Abbildung 3:	Foto des Hamamatsu Photonics NIRO-300 unserer Arbeitsgruppe_____	Seite 24
Abbildung 4:	Sondenhalter mit Sonden_____	Seite 25
Abbildung 5:	Schematische Darstellung des Lichtweges durch das Gehirn_____	Seite 26
Abbildung 6:	Schematische Darstellung des Datenflusses anhand des verwendeten Messaufbaus_____	Seite 30
Abbildung 7:	Befestigung des Sensors am Kopf des Kindes_____	Seite 36
Abbildung 8:	Schema der Blutentnahme_____	Seite 37
Abbildung 9:	Zur weiteren Analyse gemittelte Zeitabschnitte_____	Seite 42
Abbildung 10:	Detaillierte Darstellung der NIRS-Parameter_____	Seite 45
Abbildung 11:	Darstellung der NIRS-Parameter und Monitordaten über eine Messung_____	Seite 46
Abbildung 12:	O ₂ Hb bei schneller Aspiration_____	Seite 50
Abbildung 13:	O ₂ Hb bei langsamer Aspiration_____	Seite 51
Abbildung 14:	O ₂ Hb beider Abnahmemodi im Vergleich_____	Seite 52
Abbildung 15:	HHb bei schneller Aspiration_____	Seite 53
Abbildung 16:	HHb bei langsamer Aspiration_____	Seite 54
Abbildung 17:	HHb beider Abnahmemodi im Vergleich_____	Seite 55
Abbildung 18:	tHb bei schneller Aspiration_____	Seite 56
Abbildung 19:	tHb bei langsamer Aspiration_____	Seite 57
Abbildung 20:	tHb beider Abnahmemodi im Vergleich_____	Seite 58
Abbildung 21:	CBV bei schneller Aspiration_____	Seite 59
Abbildung 22:	CBV bei langsamer Aspiration_____	Seite 60
Abbildung 23:	CBV beider Abnahmemodi im Vergleich_____	Seite 61
Abbildung 24:	HbD bei schneller Aspiration_____	Seite 62
Abbildung 25:	HbD bei langsamer Aspiration_____	Seite 63
Abbildung 26:	HbD beider Abnahmemodi im Vergleich_____	Seite 64
Abbildung 27:	TOI bei schneller Aspiration_____	Seite 65
Abbildung 28:	TOI bei langsamer Aspiration_____	Seite 66
Abbildung 29:	Zur Analyse des RR _{mittel} gemittelte Zeitabschnitte_____	Seite 67

Abbildung 30:	RR_{mittel} bei schneller Aspiration	Seite 68
Abbildung 31:	RR_{mittel} bei langsamer Aspiration	Seite 69
Abbildung 32:	HF bei schneller Aspiration	Seite 70
Abbildung 33:	HF bei langsamer Aspiration	Seite 71
Abbildung 34:	SAT bei schneller Aspiration	Seite 72
Abbildung 35:	SAT bei langsamer Aspiration	Seite 73
Abbildung 36:	PO_2 bei schneller Aspiration	Seite 74
Abbildung 37:	PO_2 bei langsamer Aspiration	Seite 75
Abbildung 38:	PCO_2 bei schneller Aspiration	Seite 76
Abbildung 39:	PCO_2 bei langsamer Aspiration	Seite 77

Tabelle 1:	Patientenkollektiv	Seite 33
Tabelle 2:	Details der Blutentnahmezeiten	Seite 48
Tabelle 3:	Verlauf des O_2Hb bei schneller Aspiration	Seite 50
Tabelle 4:	Verlauf des O_2Hb bei langsamer Aspiration	Seite 51
Tabelle 5:	Verlauf des HHb bei schneller Aspiration	Seite 53
Tabelle 6:	Verlauf des HHb bei langsamer Aspiration	Seite 54
Tabelle 7:	Verlauf des tHb bei schneller Aspiration	Seite 56
Tabelle 8:	Verlauf des tHb bei langsamer Aspiration	Seite 57
Tabelle 9:	Verlauf des CBV bei schneller Aspiration	Seite 59
Tabelle 10:	Verlauf des CBV bei langsamer Aspiration	Seite 60
Tabelle 11:	Verlauf der HbD bei schneller Aspiration	Seite 62
Tabelle 12:	Verlauf der HbD bei langsamer Aspiration	Seite 63
Tabelle 13:	Verlauf des TOI bei schneller Aspiration	Seite 65
Tabelle 14:	Verlauf des TOI bei langsamer Aspiration	Seite 66
Tabelle 15:	Verlauf des RR_{mittel} bei schneller Aspiration	Seite 68
Tabelle 16:	Verlauf des RR_{mittel} bei langsamer Aspiration	Seite 69
Tabelle 17:	Verlauf der HF bei schneller Aspiration	Seite 70
Tabelle 18:	Verlauf der HF bei langsamer Aspiration	Seite 71
Tabelle 19:	Verlauf der SAT bei schneller Aspiration	Seite 72
Tabelle 20:	Verlauf der SAT bei langsamer Aspiration	Seite 73
Tabelle 21:	Verlauf des PO_2 bei schneller Aspiration	Seite 74
Tabelle 22:	Verlauf des PO_2 bei langsamer Aspiration	Seite 75
Tabelle 23:	Verlauf des PCO_2 bei schneller Aspiration	Seite 76
Tabelle 24:	Verlauf des PCO_2 bei langsamer Aspiration	Seite 77

Danksagung

Die Erarbeitung und Verfassung dieser Dissertation wäre ohne die kompetente und geduldige Unterstützung einer Vielzahl von Menschen meines beruflichen und privaten Umfeldes unmöglich gewesen. Diesen Personen möchte ich an dieser Stelle meinen besonderen Dank zum Ausdruck bringen.

An erster Stelle gilt mein Dank Frau PD Dr. C. Roll. Nach der Einführung in das Thema hat sie unsere Arbeitsgruppe dauerhaft mit beharrlichem Eifer angeleitet und motiviert. Ihre klare Zielsetzung und ihr Optimismus erleichterten es uns enorm, zu jeder Tages- und Nachtzeit für unsere Messungen in „Rufbereitschaft“ zu stehen. Später sorgte sie für die Veröffentlichung der Studienergebnisse. Bei der Auswertung der gewonnenen Daten und der Abfassung meiner Dissertationsarbeit unterstützte sie mich in außergewöhnlichem Maße. Stets stand sie bei Fragen und Problemen mit konstruktiver Kritik und fachlicher Diskussion zur Verfügung. In vielen Stunden erörterten wir Inhalt und formale Gestaltung der Arbeit bis ins kleinste Detail. Mir ist bewusst, dass eine derartige Betreuung nicht selbstverständlich war.

Dank gebührt auch dem übrigen Team unserer NIRS-Arbeitsgruppe. Neben meinem engsten Studienkollegen und Freund J. Krug sowie Dr. med. B-M. Hüning, mit denen ich mir im „Bereitschaftsdienst“ die Datenerhebung geteilt habe, war dies Dr. med. S. Horsch, die uns drei in die Methodik der NIRS einarbeitete und mit praktischem Rat zur Seite stand. Ohne die Teamarbeit wäre der lange experimentelle Teil der Dissertation nicht machbar gewesen. Abgesehen davon hat die kollegiale Zusammenarbeit dieses Teams viel Freude bereitet.

Maßgeblich am Gelingen der Studie beteiligt waren die Krankenschwestern, die Krankenpfleger und die Ärzte des Perinatalzentrums der Klinik und Poliklinik für Kinder- u. Jugendmedizin. Zuverlässig informierten sie uns über jedes Frühgeborene, dass unsere Einschlusskriterien erfüllte. Sie unterstützten uns im Umgang mit den Frühgeborenen und zeigten stets Verständnis für die teils nicht unerheblichen Verzögerungen im Tagesablauf, die wir durch unsere

Messungen verursachten. Ihre aktive Mitarbeit war im Rahmen der zeitlich festgelegten Blutentnahmen gefordert.

Für die Hilfe bei der Fallzahlberechnung danke ich Herrn Dipl.-Stat. Dr. J. Hüsing im Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Universität Duisburg-Essen.

Der Firma Hamamatsu danke ich für die technische Unterstützung und Fortbildung rund um das Thema NIRS.

Zu Hause war meine Lebenspartnerin Mehtap Sönmez unersetzlich. Mit einfühlsamem Verständnis für viele Stunden und Tage, die ich nicht ansprechbar war, mit wundervoller Fürsorge und mit praktischem Rat stand sie mir zur Seite. Auch danke ich ihr für die unvergleichliche Fähigkeit mich immer wieder aufzumuntern und zu motivieren.

Große Bedeutung hat für mich nicht zuletzt das starke Interesse meiner Familie an mir und meiner Arbeit. Meinen Eltern danke ich für die vielen persönlichen Gespräche und Ihre Lebenserfahrung, die mir durch manche Krise geholfen haben. Die Übung meines Vaters im Umgang mit Formulierungen erwies sich als ausgesprochen hilfreich. Meinem Bruder Joachim danke ich für seine Hilfe bei jeglichen Problemen mit dem PC.

Ein besonderer Dank gilt jedoch den Eltern der Kinder, die trotz ihrer persönlichen Sorgen um ihr Neugeborenes der wissenschaftlichen Untersuchung ihre Zustimmung gaben.

Lebenslauf

Persönliche Daten: Matthias Christian Käunicke

Essen

E-mail: matthias@kaeunicke.com

Geboren: 15.08.1974 in Düsseldorf

Konfession: evangelisch

Familienstand: ledig



Schul Ausbildung:

1981-1983: Cranachgrundschule, Essen
 1983-1984: Tioga School, Bensenville, Chicago, USA
 1984-1985: Cranachgrundschule, Essen
 1985-1991: Maria-Wächtler-Gymnasium, Essen, bilingual Englisch
 1991-1992: Kenmore State High School, Brisbane, Australien
 1992-1994: Maria-Wächtler-Gymnasium, Essen, Abitur

Zivildienst:

1994-1995: Zivildienst im Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

Hochschulausbildung:

WS 95/96 -SS 02: Medizinstudium an der Universität-GHS Essen
 Herbst 1997: Ärztliche Vorprüfung
 Sommer 1998: Famulatur: Chirurgie im Alfried Krupp Krankenhaus, Essen
 Herbst 1998: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 Frühjahr 1999: Famulatur: Radiologie, Universitätsklinikum, Essen
 Sommer 1999: Famulatur: Hämatologie, Onkologie, KMT im Royal Brisbane Hospital, Brisbane, Australien
 Famulatur: Hämatologie, Onkologie in den Clinics of Australasia, Brisbane, Australien
 Frühjahr 2000: Famulatur: Neurologie im Philippsstift, Essen
 Sommer 2000: Famulatur: Kardiologie im Soroka Medical Center, in Beer-Sheva, Israel
 Frühjahr 2001: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 WS 01/02 - SS 02: Praktisches Jahr im Alfried Krupp Krankenhaus, Essen (Wahlfach Neurologie)
 Frühjahr 2002: 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit:

06/02 - 11/03: Arzt im Praktikum, Medizinische Klinik I im Alfried Krupp Krankenhaus, Essen
 seit 01/04: Assistenzarzt, Medizinische Klinik II im Philippsstift, Essen